

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

Année 1971

NO

39

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par :

Pierre VERROUST, Interne des Hôpitaux

né le 30 Août 1942 à BOURG - LA - REINE (92)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LESIONS GLOMERULAIRES
DES GAMMOPATHIES MONOCLONALES
ET DES CRYOGLOBULINEMIES IgG - IgM

Président: Monsieur G. RICHET, Professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNEE 1971

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par:

Pierre VERROUST, Interne des Hôpitaux

né le 30 Août 1942 à BOURG-LA-REINE (92)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LESIONS GLOMERULAIRES DES GAMMOPATHIES MONO-
CLONALES ET DES CRYOGLOBULINEMIES IgG-IgM

Président : Mr. G. RICHEL Professeur

CONTENTS

Table of Contents

Page

Table of Contents

Table of Contents

Table of Contents

Table of Contents

Table of Contents

Table of Contents



UNIVERSITE DE PARIS IV

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLAINE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine expérimentale-Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique
NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie Pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
POLONOVSKI Jacques	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
WOLFROM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

MM. CHALUT J.	Radiologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
GIRARD F.	Physiologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.J.	Parasitologie		

-:-:-:-:-

Maîtres de Conférences

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. GUIRAUDON G.	Anatomie
ARDAILLOU R.	Physiologie	HERMAN D.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
BRICOUT F.	Bacteriol Virol.	LEVY V.G.	Médecine
CATINAT J.	Médecine	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MENSCH B.	Biophysique
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CONTAMIN F.	Médecine	PIERON R.	Médecine
COSCAS G.	Ophthlalmologie	POULET J.	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
DOYON D.	Radiologie	ROLAND J.	Anatomie-Path.
DRY J.	Médecine	SALAT J.	Obstétrique
DUHAMEL G.	Hématologie	SALMON Ch.	Hématologie
FOUET P.	Thérapeutique	SANTARELLI J.	Obstétrique
GAUTIER H.	Physiologie	WARGON H.	Médecine exp.
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	WEINMANN S.	Biochimie

-:-:-:-:-

Enseignants associés

M.C.A. Associé	M. ELIAKIS Em.	Médecine légale
----------------	----------------	-----------------

-:-:-:-:-

Enseignants contractuels

A ma famille,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550415_0041

A Monsieur le Professeur Agrégé M. SELIGMANN,

qui m'a initié à l'Immunologie.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur G. RICHEL,

qui a guidé mes premiers pas en Néphrologie et qui a
bien voulu accepter de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute
ma gratitude.

Aux membres du Service de Néphrologie de
l'Hôpital Tenon (Professeur G. RICHEL)

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Externat : Docteur M. CHAMPEAU
Docteur H. LE BRIGAND
Professeur P. RAMBERT
Docteur R. SAUVAGE

Internat : Professeur Cl. AMIEL
Professeur Agrégé R. ARDAILLOU
Professeur J. BERNARD
Professeur Agrégé M. BOIRON
Professeur Agrégé J. CAEN
Professeur Agrégé J. DAUSSET
Professeur Agrégé J.-P. FILLASTRE
Docteur G. GARCIA-CALDERON
Professeur Agrégé C. JACQUILLAT
Professeur Agrégé J.-P. LEVY
Professeur J. LOEPER
Professeur Agrégé J.-Ph. MERY
Professeur Agrégé F. MIGNON
Professeur Agrégé Y. NAJEAN
Professeur G. RICHET
Professeur Agrégé M. SELIGMANN

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LESIONS GLOMERULAIRES
DES GAMMOPATHIES MONOCLONALES ET DES CRYOGLOBULINEMIES IgG - IgM

P. VERROUST

Les lésions rénales sont fréquentes au cours des affections s'accompagnant de désordres des immunoglobulines. L'existence de lésions glomérulaires a été recherchée chez 43 sujets atteints soit de myélome, soit de maladie de Waldenström, soit de gammopathies monoclonales bénignes et surtout dans la maladie de Waldenström. Les plus remarquables sont des dépôts endomembraneux qui semblent contenir exclusivement la même immunoglobuline monoclonale que celle qui est présente dans le sérum.

Les dépôts endomembraneux d'immunoglobulines ont été également trouvés avec une grande fréquence dans les reins de sujets atteints de cryoglobulinémies mixtes IgG-IgM idiopathiques. Les immunoglobulines qu'ils contiennent sont identiques à celles qui constituent la cryoglobuline circulante.

A. METHODES

1. Etude des protéines sériques et urinaires.

L'étude des immunoglobulines sériques est faite par électrophorèse, par immuno-électrophorèse avec des sérums polyvalents et monospécifiques pour l'une des chaînes gamma, alpha, mu, kappa, lambda et par ultracentrifugation analytique. La recherche de cryoglobuline est faite selon la technique suivante: le sang est prélevé dans un tube chaud, gardé à + 37°C pendant 7 heures, puis centrifugé à la même température. Le sérum est ensuite séparé, additionné d'un antiseptique et gardé à + 4°C pendant 8 jours afin de ne pas méconnaître une cryoprécipitation retardée. Les cryoglobulines sont isolées par lavages répétés à froid, puis à chaud, et identifiées par immuno-électrophorèse et, si nécessaire, par ultracentrifugation. Les réactions du latex et de Waaler-Rose sont effectuées selon les méthodes classiques.

La quantité de protéines urinaires est mesurée après précipitation par l'acide sulfosalicylique. Les protéines urinaires sont étudiées par électrophorèse sur papier et sur agar, par immuno-électrophorèse et par double diffusion effectuées avec des immunosérums spécifiques pour les chaînes gamma, alpha, mu, kappa et lambda. Pour ces études, les échantillons d'urine sont filtrés, puis concentrés sous une faible pression négative, dans un boyau Visking 8/32 in, afin d'obtenir une concentration finale de 1,5 à 2 mg/ml de protéines.

2. Techniques histologiques.

Microscopie optique. Les fragments de rein sont fixés dans du formol à 10% pour les autopsies, dans du liquide de Dubosq-Brazil pour les biopsies, inclus dans la paraffine et coupés à 2 ou 4 μ . Les colorations suivantes sont effectuées dans tous les cas: hématoéine-éosine, trichrome de Mallory ou

de Masson, au vert lumière, P.A.S., rouge Congo, violet cristal, fuchsine de Weigert, réticuline de Wilder. La coloration à la thioflavine T et à l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory ont été faites chaque fois que de volumineux dépôts intraglomérulaires ont été constatés. Des colorations des lipides (noir Soudan B, rouge à l'huile) ont été effectuées, après congélation et fixation dans du formol calcique, dans deux cas de Maladie de Waldenström.

Immunofluorescence. Les fragments destinés à l'immunofluorescence sont congelés soit directement dans de l'azote liquide, soit dans de l'isopentane réfrigéré par de l'azote liquide, et coupés dans un cryostat entre - 25°C et - 30°C. Chaque section est fixée dans de l'acé-tone, lavée pendant 15 minutes dans du tampon phosphate à pH 7,2, recouverte, dans l'obscurité, de sérums monospécifiques fluorescéinés, rincée dans le tampon phosphate et montée avec de la glycérine tamponnée. Les sérums spécifiques anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-fibrinogène, anti- β_1 C globuline et anti-albumine ont été utilisés dans tous les cas (). Des sérums spécifiques anti- κ et anti- λ ont été utilisés dans deux cas.

Microscopie électronique. Les fragments destinés à la microscopie électronique sont fixés dans la glutaraldéhyde, puis dans l'acide osmique inclus dans l'epon et examinés à l'aide d'un microscope Philips EM 200.

B. R E S U L T A T S

I. Gammopathies monoclonales IgG et IgA.

Nous avons étudié 14 cas de myélomes et 7 cas de gammopathies monoclonales non myélomateuses IgG ou IgA.

1. Myélomes (14 cas).

Il s'agit dans tous les cas de myélomes typiques comportant, en plus d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum, une plasmocytose médullaire importante et/ou des lésions osseuses caractéristiques de la maladie. L'immunoglobuline monoclonale est 7 fois une IgG, 2 fois une IgA et 2 fois une protéine de Bence-Jones. Dans 3 cas, le pic protéique n'a pas été identifié. Une cryoglobuline a été recherchée dans 8 cas. Elle n'a été trouvée que dans 1 des 2 cas de myélome IgA, où elle était uniquement constituée d'IgA.

Tous ces malades avaient une protéinurie, dont la quantité était très variable selon les cas (de 0,65 à 9 g /24 heures), constituée en partie ou en totalité de chaînes légères d'un seul type. Aucun d'eux n'avait de syndrome néphrotique. 12 d'entre eux avaient une insuffisance rénale.

L'examen histologique du parenchyme rénal (biopsie rénale dans 7 cas, autopsie dans les 7 autres) n'a montré de lésions glomérulaires que dans 1 cas. Il s'agissait d'une amylose massive, sans caractères tinctoriaux particuliers, touchant tous les glomérules, les vitrées tubulaires et les artérioles. Dans les 13 autres cas, les glomérules étaient normaux en microscopie optique. Des lésions tubulo-interstitielles existaient dans tous les cas, comportant dans 9 d'entre eux des "cylindres myélomateux" typiques (28). Une étude immunohistochimique a été faite dans 8 cas. Dans aucun cas n'existait de fixation des immunsérums sur les glomérules.

2. Gammopathies monoclonales non myélomateuses (7 cas),
(tableau I).

Les malades de ce groupe ont également un pic sérique d'IgG ou d'IgA ne comportant qu'un seul type de chaînes légères, mais ils n'ont pas les autres signes de la maladie de Kahler (). Des anomalies osseuses ou une infiltration plasmocytaire médullaire ne sont apparues chez aucun d'entre eux pendant la période d'observation qui a été, selon les cas, de 8 mois à 3 ans. Dans 6 cas, l'immunoglobuline pathologique est de type IgG, dans 1 cas de type IgA. La recherche d'une cryoglobuline a été faite dans tous les cas. Elle était positive dans 2 cas de gammopathie à IgG (observations I-6 et I-7) et dans le seul cas de gammopathie à IgA (observation I-1).

a) Dans un cas (gammopathie à IgA, observation I-1), le rein est normal en microscopie optique, mais il existe des dépôts d'IgA en immunofluorescence.

Madame REN..., née en 1920 (observation I-1). Pas d'antécédent pathologique jusqu'en 1960, date à laquelle apparaissent un syndrome de Raynaud et un purpura pétéchiol, intermittent, prédominant aux membres supérieurs. Durant l'hiver 1969, Madame REN... constate que l'exposition au froid est suivie de l'apparition d'une érythrocytose faciale. A la même époque, apparaît un purpura nécrotique des membres inférieurs. Des examens de laboratoire sont alors faits et mettent en évidence un pic plasmatique d'IgA, de 25 g / litre, et une cryoglobulinémie IgG-IgA, de 30 g / litre; la cryoprécipitation débute à + 36°C. La viscosité plasmatique, normale à + 38°C, est très augmentée à + 36°C. Il existe une protéinurie non sélective, de 0,10 à 0,50 g / 24 heures, dans laquelle on retrouve un pic d'IgA; il n'y a pas de protéine de Bence-Jones. Le débit des éléments figurés urinaires est normal, il n'y a pas de syndrome néphrotique, ni d'insuffisance rénale. Les radiographies du squelette et la biopsie médullaire sont normales. A l'issue de ces examens, on décide de maintenir pendant quinze jours Madame REN... dans une pièce à + 37°C, pendant lesquels sont effectuées des plasmaphérèses quotidiennes, de 500 ml environ.

Une biopsie rénale est faite à la fin de ce traitement (10.2.1970): en microscopie optique, le rein est normal. En immunofluorescence, il n'y a aucune fixation d'immunsérums dans 13 des 15 glomérules examinés; dans les deux autres, on observe de gros dépôts d'IgA qui paraissent être endomembraneux.

b) Dans les 6 autres cas, il existe des lésions glomérulaires qui sont très différentes d'un cas à l'autre.

Nous rapporterons brièvement les observations de ces 6 malades.

Monsieur MEL..., né en 1911 (observation I-2). Pas d'antécédent pathologique éloigné. En septembre 1968, découverte, lors d'un examen systématique, d'une protéinurie à 3,90 g / 24 heures. L'urée sanguine est alors de 0,65 g / litre. La tension artérielle est normale. En Avril 1969, on découvre, à l'occasion de céphalées, une hypertension artérielle à 20-11 cm Hg. En novembre 1969, hospitalisation à l'Hôpital Tenon. La tension artérielle est alors de 24-11 cm Hg, il existe une insuffisance rénale sévère: clearance de la créatinine de 16 ml/mn pour un taux de créatininémie de 37 mg/litre, clearance de l'urée de 10 ml/mn pour un taux d'urée sanguine de 1,50 g/litre; la protéinurie est massive, associée à une hématurie microscopique de l'ordre de 1.000.000 d'hématies/mm et il existe un syndrome néphrotique avec une hypoprotidémie à 34 g/litre. L'électrophorèse montre l'existence d'une IgG monoclonale, sans diminution des IgM et des IgA. La recherche de cryoglobuline est négative. Il n'y a pas de protéinurie de Bence-Jones. Plusieurs myélogrammes et les radiographies du squelette sont normaux.

1ère biopsie rénale (12.11.1969): elle montre des lésions vasculaires et glomérulaires majeures, l'aspect du rein évoquant une néphro-angiosclérose maligne; il existe des lésions vasculaires très sévères: endartérite fibro-élastique majeure, avec dépôts fibrinoïdes dans la paroi de la plupart des artères visibles réduisant considérablement leur lumière; on ne constate pas de granulomes inflammatoires péri-artériels. De nombreux glomérules sont scléreux et contiennent des dépôts fibrinoïdes; les autres ont des parois plissées et épaissies; dans un petit nombre d'entre eux, on constate l'existence d'une prolifération endo- et extracapillaire; les tubes atrophiés contiennent des cylindres d'aspect banal, sans "cylindres myélomateux". En immunofluorescence, il n'y a aucune fixation des sérums anti-immunoglobuline ni sur les glomérules, ni sur les artères; on observe une fixation du sérum anti-fibrinogène sur les foyers de nécrose dans certains des glomérules. On institue alors un traitement associant 2 mg/kg et par jour de prednisone et 3 mg/kg et par jour d'azathioprine. L'état général s'améliore rapidement, sans que le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale régressent.

Nouvelle hospitalisation en novembre 1970: tension artérielle de 20-10 cm Hg, urée sanguine, 1,50 g/litre, créatininémie, 48 mg/litre, globules rouges, 2.800.000/mm³, protéinurie, 4 g/24 heures, sans protéine de Bence-Jones. Les mêmes anomalies des immunoglobulines sériques sont retrouvées. Le myélogramme et les radiographies osseuses demeurent normaux.

2ème biopsie rénale (4.11.1970): l'examen histologique et immuno-histochimique du parenchyme rénal donnent les mêmes résultats que lors de la 1ère biopsie.

Madame SOU..., née en 1906 (observation I-3). En 1966, découverte d'une insuffisance rénale modérée. En 1970, aggravation progressive de l'insuffisance rénale (urée sanguine, 1g/litre, créatininémie, 30 mg/litre), protéinurie de 1 mg/mm, débit des éléments figurés urinaires ininterprétable en raison d'une infection urinaire, tension artérielle normale, glycémie normale; découverte sur l'immuno-électrophorèse d'une IgG monoclonale, ne donnant pas de pic à l'électrophorèse sur papier; diminution modérée des IgM et des IgA; absence de cryoglobuline; réactions du latex et de Waaler-Rose négatives.

Biopsie rénale (6.4.1970): Glomérulo-sclérose nodulaire extrêmement sévère, ayant exactement les caractères des glomérulo-scléroses nodulaires diabétiques. Immunofluorescence: pas de fixation des immunsérums. La recherche d'un diabète latent est négative: hyperglycémie provoquée et dosage de l'insulinémie normaux, absence de lésions vasculaires décelables par rétinographie à la fluorescéine et examen en microscopie électronique d'un fragment de peau.

Chez Monsieur JOU... (observation I-4) et chez Madame VER... (observation I-5) chez lesquels une gammopathie monoclonale à IgG et une néphropathie caractérisée par un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale avaient été découvertes quasi simultanément, l'examen histologique du rein a montré une amylose massive atteignant glomérules, vitrées tubulaires et artères; en immunofluorescence, il n'y avait, dans aucun de ces deux cas, de fixation des immunsérums.

Madame GEN..., née en 1909 (observation I-6). Le début des troubles remonte à l'hiver 1965-66, durant lequel apparaissent un syndrome de Raynaud et une altération de l'état général. Une zone de nécrose touchant la pulpe des doigts de la main gauche se constitue en Novembre 1967. En Janvier 1968, apparaît un purpura nécrotique des quatre membres. On découvre alors une anémie à 2.100.000 globules rouges / mm³, sans auto-anticorps et une insuffisance rénale (urée sanguine, 1,10 g/litre, créatininémie, 20mg/litre). Les protides totaux sont à 66 g/litre, l'albumine à 35 g/litre, les gammaglobulines à 10 g/litre. L'immunoélectrophorèse montre une IgG monoclonale. Les réactions du latex et de Waaler-Rose sont négatives. La viscosité plasmatique est normale. Il existe une faible quantité de protéines urinaires, faites uniquement de chaînes légères. Les radiographies du squelette, la lymphographie et plusieurs myélogrammes sont normaux. Quelques semaines plus tard, l'application, motivée par des douleurs abdominales, d'une vessie de glace entraîne une nécrose étendue de la paroi abdominale. 72 heures plus tard, Madame GEN... meurt de collapsus. L'examen anatomique post-mortem montre une nécrose étendue de l'intestin grêle due à des thromboses de l'artère mésentérique et de ses branches. L'examen histologique du rein

montre une prolifération endocapillaire diffuse atteignant tous les glomérules, sans dépôts. Certaines artères interlobulaires sont le siège d'une angéite nécrotique, quelques unes d'entre elles étant entourées d'un granulome inflammatoire polymorphe. Quelques artérioles renferment des petits thrombus éosinophiles. L'examen immuno-histochimique du rein n'a pu être fait.

Madame BOU..., née en 1914 (observation I-7). Les premiers signes fonctionnels datent de l'hiver 1966-67, durant lequel la malade constate l'apparition de signes d'intolérance au froid: érythrocyanose du visage, dysesthésies des doigts, sans syndrome de Raynaud véritable. En Mars 1967, à l'occasion de l'altération de l'état général, on découvre une insuffisance rénale et Madame BOU... est hospitalisée dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon. L'examen clinique apporte peu d'éléments. La malade est amaigrie, fatiguée et pâle. La pression artérielle est à 13-7 cm Hg. Le fond d'oeil est normal. Il n'y a pas d'oedème, pas de splénomégalie ni d'adénopathies, pas de modifications cutanées ou muqueuses. Les examens biologiques donnent les résultats suivants: globules rouges, 3.500.000 / mm³, globules blancs, 8.600 / mm³ avec un pourcentage leucocytaire normal, plaquettes, 240.000 / mm³, vitesse de sédimentation globulaire, 36 mm à la 1ère heure, 78 mm à la 2ème; urée sanguine, 1,50 g/litre, créatininémie, 28,5 mg/litre; protides totaux, 61 g/litre, albumine, 32 g/litre; à l'électrophorèse du sérum, présence d'un pic étroit en position gamma. La recherche d'une cryoglobuline est positive. Son taux est de 5 mg/ml. Elle est difficilement soluble à + 37°C en solution saline isotonique. Les études par précipitation en milieu gélifié montrent qu'elle est constituée uniquement d'IgG monoclonale dont les chaînes légères sont uniquement de type kappa. Une partie de la cryoglobuline ne peut être étudiée car elle précipite dans le réservoir de départ. L'électrophorèse en gélose du sérum, après que la cryoglobuline en ait été retirée, révèle la présence de 7 mg/ml d'IgG-globuline qui comprennent encore des IgG monoclonales de même mobilité que la cryoglobuline. L'ultracentrifugation du sérum à + 20°C et à une concentration protéique de 10 mg/ml montre qu'il n'y a aucun constituant de constante de sédimentation intermédiaire entre 7S et 19S, ni supérieure à 19S. Les mesures donnent les résultats suivants: 4,5S : 92 %, 7S : 7 %, 19S : 1 % (Dr. VAN RAPENBUSCH). L'ultracentrifugation de la cryoglobuline pure n'a pas été faite. La viscosité du sérum est normale. Les réactions du latex et de Waaler-Rose sont négatives. Plusieurs recherches de cellules L.E. sont négatives. Il n'y a pas d'anticorps antinucléaires, anti-érythrocytaires, antileucocytaires ou antiplaquettaires. Les antistreptolysines sont à 240 unités Todd/ml. Il n'y a pas d'antistaphylolysines décelables. Le taux du complément sérique est normal. Dans les urines, la recherche

d'une protéine thermosoluble est négative. L'électrophorèse en gélose montre que l'albumine constitue la majeure partie des protéines urinaires; de nombreuses fractions sériques sont toutefois présente dans les urines, notamment l'IgG pathologique, en faible quantité, qui forme un pic migrant en position gamma. Plusieurs ponctions et une biopsie médullaires sont normales. Les radiographies du squelette et la lymphographie le sont également. Une première biopsie rénale est faite le 12 Juillet 1967. Un traitement par le Melphalan est entrepris peu après et sera poursuivi tout au long de l'évolution, à la dose moyenne de 2 mg un jour sur deux. Quelques semaines plus tard, l'état général de Madame BOU... s'aggrave, cependant que la protéinurie et l'anémie augmentent. Une transfusion d'un flacon de sang est faite le 25 Septembre 1967 et suivie de frissons et de douleurs abdominales, sans choc, sans signes d'hémolyse. Quelques jours plus tard, la diurèse baisse progressivement et Madame BOU... est hospitalisée à nouveau à l'Hôpital Tenon le 5 Octobre 1967. La diurèse est alors de 200 ml/24 heures. La tension artérielle est de 18-10 cm Hg. L'urée sanguine est de 3,60 g/litre. On met en oeuvre une dialyse péritonéale. Après 48 heures, la diurèse reprend et la fonction rénale s'améliore progressivement. Une deuxième biopsie rénale est faite le 30 Octobre 1967. A cette date, la clearance de la créatinine est de 30 ml/mn, la protéinurie est de l'ordre de 0,80 g/24 heures, il existe une hématurie microscopique modérée. Les mêmes anomalies des protéines sériques sont retrouvées. Durant l'année qui suit, la situation continue de s'améliorer. Une troisième biopsie rénale est faite le 23 Octobre 1968. A partir de Mai 1969, sans qu'il y ait de modifications de l'état clinique, la situation biologique s'aggrave. Madame BOU... est à nouveau hospitalisée en Décembre 1969. A cette date existe un syndrome néphrotique avec oedème des membres inférieurs, protéinurie de l'ordre de 10 g/24 heures, protidémie de 57 g/litre, albuminémie de 28 g/litre. L'hématurie microscopique persiste, plus importante que précédemment. Les radiographies osseuses restent normales. Une biopsie médullaire montre un taux de plasmocytes normal, mais l'aspect de certains d'entre eux paraît pathologique. Une quatrième biopsie rénale est faite le 3 Décembre 1969.

1ère biopsie rénale (12.7.1967). Dans la plupart des 50 glomérules visibles, des dépôts endomembraneux obstruent plus ou moins complètement les anses capillaires (Fig. 1 et 3). Ces dépôts sont anhistes, homogènes, éosinophiles, P.A.S. négatif, colorés en rouge par le trichrome de Masson, en vert par la thioflavine T, en rose par le rouge Congo, mais sans biréfringence. Ils ne sont pas métachromatiques au violet cristal et ne sont pas colorés par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory. Une prolifération endocapillaire importante, ainsi qu'un nombre anormalement élevé de polynucléaires dans les lumières capillaires, existent dans tous les glomérules qui sont le siège de tels dépôts. Le cytoplasme de certaines cellules endocapillaires est d'aspect floconneux et on y distingue quelques fentes optiquement

vides. Il n'y a pas de prolifération extracapillaire. Les membranes basales ont un aspect normal. Il existe des lésions tubulaires et interstitielles marquées, mais non spécifiques. Les vaisseaux sont normaux. En immunofluorescence, les 10 glomérules examinés fixent intensément le sérum anti-IgG sur les dépôts endomembraneux, sans fixation diffuse le long des parois (Fig. 2). Il n'y a pas de fixation des sérums anti-IgA, anti IgM et anti-fibrinogène; le sérum anti- β_1 C n'a pu être étudié. En microscopie électronique, 4 glomérules ont été examinés. 2 d'entre eux sont normaux. Les 2 autres sont le siège d'anomalies remarquables. D'une part, il existe des dépôts intermembrano-endothéliaux constitués de faisceaux de fibrilles sans périodicité, dont le diamètre est de 900 Å et dont la longueur atteint plusieurs microns pour les plus grands d'entre eux (Fig. 3). Lorsqu'ils sont volumineux, ces dépôts refoulent les cellules endothéliales et tendent à obstruer les lumières capillaires. D'autre part, de nombreux cristaux, tantôt rhomboïdes, tantôt allongés en bâtonnets, sont visibles dans les cellules endothéliales. Ils sont séparés du cytoplasme avoisinant par une fine membrane, plusieurs d'entre eux étant parfois entourés par la même membrane (Fig. 4). Celle-ci n'a pas les caractères d'une membrane ergastoplasmique et si les ribosomes de ces cellules endothéliales, qu'ils soient libres ou associés aux membranes ergastoplasmiques, sont particulièrement nombreux, il n'y en a aucun au contact des cristaux. Il faut enfin noter que les lumières capillaires contiennent un nombre très élevé de polynucléaires dont le cytoplasme renferme de multiples vacuoles, volumineuses, arrondies, à contenu très dense. Les podocytes et les membranes basales sont normaux.

2ème biopsie rénale (30.10.1967) et 3ème biopsie rénale (23.10.1968), Il n'existe plus de dépôts éosinophiles, ni d'infiltration de polynucléaires, ni de fentes optiquement vides dans les glomérules. Par contre, on constate une prolifération cellulaire, importante, principalement mésangiale, associée à une sclérose de topographie irrégulière. En immunofluorescence, il n'y a qu'une fixation diffuse et faible du sérum anti- β_1 C globuline sur les parois et le mésangium. Ces deux biopsies n'ont pas été examinées en microscopie électronique.

4ème biopsie rénale (3.12.1969). Des dépôts endomembraneux identiques à ceux observés sur la 1ère biopsie sont visibles dans 8 des 26 glomérules examinés. Les autres sont en pain à cacheter. En immunofluorescence, 4 des 9 glomérules examinés ne fixent aucun immunosérum; dans les 5 autres, les dépôts endomembraneux fixent le sérum anti-IgG, le sérum anti- κ et, plus faiblement le sérum anti- β_1 C globuline. Il n'y a pas de fixation des autres immunosérums, en particulier pas du sérum anti- λ . 6 glomérules ont été examinés en microscopie électronique: 2 sont normaux, les 4 autres sont le siège de lésions identiques à celles observées sur la 1ère biopsie.

II. Maladies de Waldenström et gammopathies monoclonales IgM (tableaux II et III).

20 malades entrent dans ce groupe.

18 d'entre eux ont une maladie de Waldenström définie par l'association d'un pic protéique constitué d'IgM ne comportant qu'un seul type de chaînes légères et d'une prolifération hématopoiétique anormale (53). La prolifération cellulaire est lympho-plasmocytaire dans 14 cas, réticulaire dans 3 cas. La quantité d'IgM sérique est variable selon les cas, allant de 2g/litre à 64 g/litre. La recherche d'une cryoglobuline a été faite dans tous les cas. Elle a été positive 4 fois. Dans 2 cas, la cryoglobuline ne contient que de l'IgM; dans les 2 autres, elle est mixte, constituée d'IgM et d'IgG. Les réactions du latex et de Waaler-Rose ont été faites dans 13 cas. Elles ont été l'une et l'autre positive dans 3 cas (dont les 2 avec cryoglobuline mixte); la réaction du latex était seule positive dans 3 cas.

2 malades de ce groupe (observations II-8 et II-10) ont un pic protéique d'IgM monoclonale sans prolifération hématopoiétique anormale. Ces 2 malades n'ont pas de cryoglobuline.

Protéinurie et fonction rénale.

Une protéinurie a été constatée dans tous les cas. Dans 13 d'entre eux, elle est minime, dans les limites de la protéinurie physiologique. Cependant dans 8 de ces cas, l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse montrent un pic étroit de protéine de Bence-Jones. En outre, des déterminants antigéniques μ ont été détectés par double diffusion chez 5 des 7 malades chez lesquels ils ont été recherchés. Dans les 7 autres cas, la protéinurie était supérieure à 2 g/ 24 heures. Dans 4 cas, la protéinurie était non sélective, alors que dans les 3 autres existait un pic étroit de protéine de Bence-Jones.

2 malades (observations II-1 et II-10) avaient un syndrome néphrotique, 7 une insuffisance rénale, avec un taux d'urée sanguine supérieur à 1g/litre

Anatomie pathologique.

15 autopsies et 8 biopsies rénales ont été examinées, avec un examen en immunofluorescence dans 9 cas.

1° - Dans 8 cas, l'examen en microscopie optique n'a pas montré de lésions glomérulaires. Dans 4 de ces cas, existe une infiltration cellulaire interstitielle dont le type cytologique est identique à celui de la prolifération médullaire. Dans aucun de ces cas, il n'y a de "cylindres myélomateux". Un examen en immunofluorescence a été fait dans 3 de ces cas. Dans 2 d'entre eux, il n'y avait aucune fixation d'immunsérums. Dans le 3ème, on constatait une fixation filamenteuse du sérum anti IgM dans les lumières des capillaires glomérulaires et péritubulaires.

2° - Des lésions glomérulaires ont été constatées dans 12 cas. Dans 1 cas, il existe une prolifération endocapillaire diffuse avec hyalinisation intercapillaire, sans dépôts décelables ni en microscopie optique, ni en immunofluorescence.

Dans 1 cas où l'existence d'une protéinurie était connue depuis de nombreuses années avant que soit découverte la gammopathie monoclonale, il existe une glomérulite extramembraneuse évoluée, typique aussi bien en microscopie optique qu'en immunofluorescence.

Dans 3 cas, il existe une amylose rénale. Celle-ci est diffuse dans 1 cas, atteignant à la fois glomérules, vitrées tubulaires et artérioles; dans les 2 autres, elle est focale et peu sévère, n'atteignant qu'une partie des glomérules et respectant tubes et artérioles.

Dans les 7 derniers cas, il existe des dépôts glomérulaires très particuliers. Ils sont situés au contact de la membrane basale, sur son versant endothélial, la membrane basale demeurant elle-même normale. Dans certains cas, ces dépôts sont si volumineux qu'ils occluent partiellement ou totalement les lumières capillaires, réalisant alors de véritables thrombus. Ils sont anhistes, homogènes, bien limités, éosinophiles, colorés en pourpre par le P.A.S. (et le demeurant après action de l'amylose) (Fig. 5), en rouge ou en vert par les colorations trichromiques au vert lumière. Ils n'ont pas de structure fibrillaire après imprégnation argentique de Wilder.

La coloration par l'hématoxyline phosphotungstique est négative dans 4 des 5 cas où elle a été faite. Dans le 5ème (observation II-19), elle est négative sur le fragment biopsique alors qu'elle est positive sur l'examen autopsique. Les colorations des lipides faites dans 2 cas (observations II-18 et II-19) ont été négatives. Dans tous les cas, ces dépôts sont colorés en vert par la thioflavine T (fig. 7) et dans 2 cas ils sont colorés en rose par le rouge Congo (fig. 6); toutefois cette coloration ne s'accompagne pas de biréfringence en lumière polarisée et le violet cristal ne donne de métachromasie dans aucun cas, ce qui montre qu'il ne s'agit pas de dépôts de substance amyloïde. Le nombre de ces dépôts est très variable selon les cas. Dans certains, il n'y a que de rares dépôts dans quelques glomérules, alors que dans d'autres la quasi totalité des lumières capillaires est obstruée par de très importants thrombus. Il n'y a de prolifération cellulaire dans aucun de ces cas. Les résultats de l'examen en immunofluorescence sont identiques dans les trois cas où il a été fait: tous ces dépôts fixent intensément, de manière exclusive, le sérum anti IgM; la fixation de ce sérum est plus marquée à leur périphérie (fig. 8). Un de ces cas a été étudié avec des sérums anti-lambda et anti-kappa: seul le sérum anti-kappa, correspondant au type de l'IgM monoclonale sérique, se fixait sur les dépôts.

III. Cryoglobulinémies mixtes en dehors de la maladie de Waldenström (tableaux IV et V) (41).

Nous avons étudié 13 malades qui avaient une cryoglobulinémie mixte IgG-IgM. Les malades ayant une cryoglobulinémie IgG-IgM au cours d'une maladie de Waldenström ont été étudiés ci-dessus et sont exclus de ce groupe. Nous avons également exclu les malades ayant à la fois un lupus érythémateux disséminé et une cryoglobulinémie IgG-IgM.

La fraction IgG de la cryoglobuline comportait dans tous les cas les deux types de chaînes légères; à l'opposé, dans certains cas, la fraction IgM n'en comportait qu'une seule variété.

Des manifestations qui ont été selon les cas: purpura, arthralgies, syndrome de Raynaud, douleurs fugaces des membres inférieurs, anémie hémolytique, multinévrite, splénomégalie, syndrome de Sjögren, existaient chez tous les malades.

La symptomatologie rénale a été variable selon les cas: 7 malades avaient une néphropathie aiguë dans 3 cas, chronique dans les 4 autres. Les 6 autres malades n'avaient aucun signe clinique ou biologique d'atteinte rénale et l'examen histologique du rein a été fait chez eux à titre systématique.

1° - Malades ayant une insuffisance rénale aiguë.

Le caractère très particulier de l'observation des 3 malades ayant eu une insuffisance rénale aiguë nous paraît en justifier une description détaillée.

Monsieur HAJ..., originaire de Tunisie, né en 1914 (observation III-1) n'a pas d'antécédent pathologique. Des examens systématiques faits en 1965 montrent que la tension artérielle est à 17-9 cm Hg et que l'urée sanguine est à 0,60 g/litre. On ne fait alors pas d'autres examens. Les premiers signes de la maladie actuelle datent du 15 Août 1970: arthralgies, douleurs abdominales et malaise général, qui amènent Monsieur HAJ... à consulter son médecin traitant. Celui-ci constate une tension artérielle à 22-12 cm Hg et un purpura des membres inférieurs. A cette date, l'urée sanguine est de 2 g/litre et il existe une protéinurie de 12 g/litre. Monsieur HAJ... est hospitalisé dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon une semaine plus tard. L'examen clinique met en évidence des signes d'oedème pulmonaire. La tension artérielle est à 25-13 cm Hg, il existe des pétéchies disséminées sur tout le corps. La diurèse est inférieure à 100 ml/24 heures, le taux d'urée sanguine est de 3,50 g/litre. Une dialyse péritonéale est alors mise en oeuvre. Elle peut être interrompue après 12 jours, la diurèse ayant repris après 5 jours d'anurie et la fonction rénale s'améliorant ensuite progressivement. Les examens biologiques faits pendant cette période donnent les résultats suivants: globules rouges, 3.210.000/mm³; globules blancs, 7.800/mm³ dont 94% de polynucléaires neutrophiles; plaquettes, 180.000/mm³; vitesse de sédimentation, 110 mm à la 1ère heure; électrophorèse du sérum, protides totaux 48g/litre, albumine 22g/litre, globulines 26 g/litre, alpha₁-globulines 4g/litre, alpha₂-globulines 8g/litre, bêta-globulines 5,5 g/litre, gamma-globulines 8,5 g/litre, il n'y a pas de pic anormal; l'immunoélectrophorèse du sérum montre une hypergamma-globulinémie diffuse; antistreptolysine 20 unités Todd/ml; recherche des cellules L.E. et d'anticorps antinucléaires négatives: une recherche de cryoglobuline est positive, son étude immunochimique montrant qu'elle est faite d'IgG et d'IgM; les réactions du latex et de

Waller-Rose sont respectivement positives au 1/80ème et au 1/1024ème; le taux du complément sérique est très diminué; la viscosité du sérum est normale; la recherche d'une hémopathie lymphoïde (biopsie médullaire, lymphographie) est négative.

Une biopsie est faite le 16.10.1970. A cette date, la clearance de la créatinine est de 55 ml/mn pour un taux de créatinémie de 15 mg/litre, il existe une protéinurie non sélective de 3 g/24 heures et une hématurie microscopique de 45.000 hématies/minute; il y a une ébauche de syndrome néphrotique. L'examen en microscopie optique montre une prolifération endocapillaire très importante et la présence de polynucléaires dans certaines anses capillaires. Dans quelques glomérules, existent également des croissants épithéliaux en voie de fibrose. Les artères sont le siège d'une endartérite fibro-élastique banale, sans angéite aiguë. L'examen en immunofluorescence montre la fixation, en petites mottes éparses, des sérums anti IgG, anti IgM et anti β_1 C globuline sur les parois de tous les glomérules.

Monsieur LAF..., né en 1913 (observation III-2). Pas d'antécédents pathologiques notables. Les premiers signes de la maladie actuelle remontent au 28 Juillet 1969, date à laquelle apparaissent des arthralgies, des brûlures des membres inférieurs et des douleurs abdominales. Le médecin traitant constate alors l'existence d'un purpura et d'oedèmes des membres inférieurs. L'état général va rapidement en déclinant, une oligurie apparaît au bout de quelques jours cependant que l'urée sanguine s'élève et atteint 2 g/litre le 13 Août. Monsieur LAF... est alors transféré à l'Hôpital Claude Bernard (service du Professeur VIC-DUPONT). On constate des éléments érythémateux et purpuriques sur les membres inférieurs; la pression artérielle est à 16-9 cm Hg, le fond d'oeil est normal. Il existe une oligurie, la diurèse étant inférieure à 500 ml/24 heures. Les urines contiennent une quantité assez forte de protéines mais elles sont sanglantes. Les examens biologiques donnent les résultats suivants: globules rouges, 3.320.000/mm³, globules blancs 18.000/mm³ avec un pourcentage leucocytaire normal, vitesse de sédimentation érythrocytaire, 16 mm à la 1ère heure, 36 mm à la 12ème heure; anti-streptolysines 30 unités Todd/ml; recherche de cellules L.E. négative à trois reprises; protides totaux 56 g/litre; albumines 33,3 g/litre, alpha₁ globulines 4,4 g/litre; alpha₂ globulines 5,6 g/litre, bêtaglobulines 5g/litre, gammaglobulines 6,7 g/litre. Une biopsie musculaire du jumeau droit est faite le 14 Août 1969: les fibres musculaires sont normales mais on constate une nécrose d'une artériole de petit calibre avec un granulome inflammatoire péri-artériolaire (fig. 10). On met rapidement en oeuvre une dialyse péritonéale et Monsieur LAF... est adressé, toujours anurique, dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon le 1er Septembre 1969. Peu après, la diurèse reprend, on peut interrompre la dialyse péritonéale, la fonction rénale et l'état général de Monsieur LAF... s'améliorent considérablement. Il quitte l'Hôpital Tenon le 30 Septembre 1969. Une biopsie rénale avait été faite le 4 Septembre. A cette date, l'urée sanguine était de 2,15 g/litre, les protides totaux de

55g/litre avec le même profil électrophorétique que lors de l'examen précédent; le taux de complément était normal, il n'y avait pas d'anticorps antinucléaires décelables en immunofluorescence, les réactions du latex et de Waaler-Rose étaient négatives, la protéinurie était de 2,5 g/24 heures, il y avait de très nombreuses hématies dans les urines.

Des examens de contrôle sont faits au début de Décembre 1969: l'examen clinique est normal, il n'y a plus de protéinurie, le débit des éléments figurés de l'urine, la fonction rénale, l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sérique sont normaux; les réactions du latex et de Waaler-Rose, la recherche d'anticorps antinucléaires sont négatifs. Enfin, la recherche d'une cryoglobulinémie est négative.

Monsieur LAF... est à nouveau hospitalisé d'urgence le 8 Janvier 1970 en raison de l'apparition brutale d'une anurie, associée à des arthralgies, des douleurs abdominales et une éruption purpurique. La pression artérielle est de 17-11 cm Hg; l'examen du fond d'oeil montre des artères grêles avec signes de croisement; l'urée sanguine est à 3,40 g/litre, les protides totaux sont à 50 g/litre avec 21 g/litre d'albumines, 3 g/litre d'alpha₁ globulines; 6,5 g/litre de gamma-globulines; la protéinurie est de 2,75 g/24 heures et il existe une hématurie microscopique importante. Le taux du complément sérique est toujours normal, les réactions du latex et de Waaler-Rose sont toujours négatives de même que la recherche d'anticorps antinucléaires; par contre, une recherche de cryoglobuline est positive. L'étude immuno-chimique du cryoprécipité montre qu'il est composé d'IgM et d'IgG. L'immunoélectrophorèse du sérum réchauffé montre une diminution modérée des IgG et des IgA globulines et une très nette augmentation de l'IgM dont la ligne de précipitation est anormalement arquée. Entre le 8 Janvier et le 15 Février, Monsieur LAF... est traité par 9 séances d'hémodialyse, cependant qu'un traitement par la prednisone à raison de 20 mg/24 heures et par le chlorambucil à raison de 2 mg/24 heures est institué. Une 2ème biopsie rénale est faite le 21.1.1970. La diurèse reprend progressivement à partir du 17 Février mais la fonction rénale ne s'améliore que très peu. Le 22 Mars, on voit apparaître des phlébites multiples accompagnées de fièvre et d'un épanchement pleural de type inflammatoire. Simultanément, survient un épisode transitoire d'hémolyse intravasculaire dont la cause demeure inexpiquée; l'hypothèse d'une coagulation intravasculaire est soulevée en raison d'une thrombopénie transitoire à 40.000 plaquettes/mm³, mais on ne dispose pas d'autres éléments biologiques permettant de l'affirmer. On arrête alors la prednisone et le chlorambucil et on met en oeuvre un traitement antibiotique et anticoagulant (calciparine). Dans les semaines qui suivent, l'insuffisance rénale régresse progressivement. En Juin, l'état général est bon, la tension artérielle est de 15-9 cm Hg, l'urée sanguine est de 0,55 g/litre, la créatininémie de 15 mg/litre avec une clearance de 55 ml/mm; les protides totaux sont de 64 g/litre avec un profil électrophorétique normal; la protéinurie est de 0,30 g/24 heures, les hématies urinaires sont de 23.500/minute; la cryoglobuline est retrouvée, son analyse immuno-chimique est identique. Une 3ème biopsie rénale est faite le 25.6.1970.

4g/l α₂-glob.

7,5 β-glob.

Anatomie pathologique.

1ère biopsie rénale: il existe dans la totalité des glomérules une prolifération endocapillaire diffuse, associée à la présence de nombreux polynucléaires dans les lumières capillaires (fig.9); aucun dépôts n'est visible en microscopie optique; les tubes, l'interstitium et les artères sont normaux; il n'y a pas eu d'examen en microscopie électronique ni en immunofluorescence.

2ème biopsie rénale: il existe toujours une prolifération endocapillaire diffuse qui est plus importante que sur la 1ère biopsie; les polynucléaires sont moins nombreux dans les lumières capillaires. Il existe une différence majeure avec la 1ère biopsie: de très nombreux et très volumineux dépôts endomembraneux obstruent de nombreuses anses capillaires (fig. 13); ces dépôts sont anhistes, homogènes et ont les mêmes affinités tinctoriales que ceux qui ont été observés dans le rein de Madame BOU... (observation I-7), à la différence près que la coloration par le P.A.S. est ici positive et colore intensément les dépôts en pourpre. Les membranes basales sont d'aspect normal. Des lésions tubulaires et interstitielles sévères mais non spécifiques existent. Les vaisseaux sont normaux. En immunofluorescence, on observe une fixation intense sur les dépôts endomembraneux des 3 sérums anti IgG, anti IgM et anti β_1C globuline (fig. 11 et 12); le sérum anti- β_1C globuline se fixe également, de manière diffuse, sur les parois glomérulaires. Quatre glomérules ont été examinés en microscopie électronique: on y observe des dépôts intermembrano-endothéliaux, faits de faisceaux de fibrilles, en tous points comparables à ceux observés dans le rein de Madame BOU... (observation I-7); il n'a pas été observé de cristaux.

3ème biopsie rénale: l'aspect est tout à fait différent des deux premières biopsies. La prolifération a considérablement diminué, elle est limitée au mésangium, associée à une sclérose; il n'y a plus aucun dépôt endomembraneux. Il existe une sclérose interstitielle en foyers, accompagnée d'une atrophie tubulaire. Les vaisseaux sont normaux. En immunofluorescence, aucun immun-sérum ne se fixe. Il n'y a pas eu d'examen en microscopie électronique.

Monsieur SEL..., né en 1915 (observation III-3) n'a pas d'antécédents pathologiques. Le début de l'histoire date du 20 Octobre 1970 date à laquelle il est hospitalisé pour une altération récente de l'état général et une hypertension artérielle à 19-11 cm Hg. On découvre alors une hyperazotémie (2,85 g/litre) rapidement croissante et une oligurie progressive. Le 29 Octobre, Monsieur SEL... est transféré dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon. L'examen clinique est normal et notamment la tension artérielle est normale, mais Monsieur SFL... est traité par Aldomet depuis 8 jours. Il existe une hypertrophie ventriculaire gauche et un fond d'oeil au stade III. Les examens biologiques donnent les résultats suivants : urée 3,40 g/litre, créatinine 126 mg/litre, protéinurie supérieure à 2 g/ 24 heures,

hématurie 150.000/mn, leucocyturie 3000/mn; pas de germes; pas de syndrome néphrotique; R.A. test + 1/20; Waaler-Rose + 1/512. Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques normales mais on met en évidence une cryoglobulinémie IgG-IgM. Le taux du complément est normal. Une dialyse péritonéale est entreprise et on pratique une biopsie rénale le 5.11.1970. Dans les jours suivant la biopsie, Monsieur SEL... est soumis à un traitement comportant Héparine, corticoïdes et immunodépresseurs (Imuran). Le 12ème jour, alors que la fonction rénale ne s'est pas améliorée, l'on voit apparaître des hémorragies diffuses, notamment digestives. Une laparotomie faite le 28.11.1970 ne montre pas de lésion. Monsieur SEL... décède le 30.11.1970.

Biopsie rénale.

16 glomérules sont examinés en microscopie optique. Le floculus est augmenté de volume aux dépens de l'espace urinaire. Dans tous les glomérules, il existe une prolifération endocapillaire sévère et diffuse. La lumière des capillaires glomérulaires est partout extrêmement réduite, à la fois par la prolifération et par la présence d'énormes dépôts ou thrombus qui sont intermembrano-endothéliaux. Il existe des lésions sévères des basales avec images en double contour, et une endartérite fibro-élastique très sévère, non spécifique des artères. Les lésions des artérioles sont encore plus sévères: énormes dépôts intra-artériolaires dont certains ont l'allure de dépôts protéiques. Il n'y a pas de nécrose vraie, mais l'aspect des parois artériolaires est très particulier, déjà vu dans certaines cryoglobulinémies mixtes. En immunofluorescence, fixation des immunosérums anti IgG, anti IgM et anti β_1C en grosses mottes le long des parois ainsi que sur les thrombi intracapillaires. Pas de fixation des immunosérums anti IgA, anti albumine et antifibrinogène.

Autopsie.

En microscopie optique, de nombreux glomérules sont visibles. Il n'existe que d'exceptionnels glomérules en pain à cacheter. Dans tous les glomérules, on constate une prolifération endocapillaire diffuse avec accentuation de la lobulation de certains floculus. Quelques volumineux dépôts "fibrinoïdes" endomembraneux sont visibles. L'imprégnation argentique montre des images de doubles contours diffuses; l'aspect est donc celui d'une glomérulite pariétoproliférative à un stade très avancé de son évolution. L'interstitium est très altéré: soit scléreux, soit infiltré par des cellules inflammatoires. Les lésions tubulaires sont massives: atrophie, cylindres hyalins, protéïques ou hématisques. On observe des lésions artérielles majeures non spécifiques: énorme endartérite fibroélastique avec réduction du calibre des artères, atrophie de la média. Les artérioles contiennent de très volumineux dépôts amorphes dont certains obstruent presque complètement leur lumière.

En immunofluorescence, aucune fixation sur les glomérules ou sur les artères des sérums anti IgM, anti β_1C , anti IgA, antifibrinogène. Le serum anti IgG se fixe exclusivement sur quelques artères et sur des gouttelettes intratubulaires.

2° - Malades ayant une néphropathie chronique.

4 malades entrent dans ce groupe. Un d'entre eux (observation III-4) a un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique et hypertension artérielle, mais sans insuffisance rénale. Un autre (observation III-5) a une protéinurie dont la quantité varie entre 0,75 et 4 g/24 heures, une insuffisance rénale peu sévère et une hypertension artérielle, sans syndrome néphrotique. Les deux derniers, (observations III-6 et III-7) ont une protéinurie, une hématurie microscopique accompagnées dans un cas d'une insuffisance rénale minime.

Anatomie pathologique.

Dans les 4 cas, l'aspect histologique est celui d'une néphropathie glomérulaire mais il est différent d'un malade à l'autre.

Chez Monsieur LEP... (observation III-4): prolifération endocapillaire importante et diffuse, croissants épithéliaux et dépôts à la fois extra et endomembraneux.

Chez Monsieur PER... (observation III-5): prolifération endocapillaire importante et diffuse avec images de "double contour" des parois.

Chez Monsieur CAS... et Madame GAR... (observations III-6 et III-7): prolifération endocapillaire importante et diffuse, isolée, sans autres lésions (fig. 14).

Les résultats immunohistochimiques sont comparables dans les 4 cas: on observe, dans tous les glomérules, une fixation pariétale, en gros grains irréguliers, des sérums anti IgG, anti IgM et anti β_1 C globuline (fig. 15, 16, 17). Les dépôts d'immunoglobulines sont diffus dans les deux premiers cas, plus rares dans le troisième et le quatrième.

3° - Malades n'ayant pas de signes cliniques ou biologiques d'atteinte rénale.

Il en est ainsi chez 6 malades.

Anatomie pathologique.

Dans 4 cas (observations III-8, III-9, III-10, et III-11), le parenchyme rénal est histologiquement normal. Deux de ces cas ont été étudiés en immunofluorescence: il n'y avait aucune fixation d'immunsérums.

Dans les 2 autres cas (observations III-12 et III-13), des lésions glomérulaires minimales existent: prolifération intercapillaire, diffuse dans 1 cas, images de "double contour" des parois de certains glomérules dans l'autre. Ces deux cas ont été étudiés en immunofluorescence: il n'y a aucune fixation d'immunsérums dans aucun des deux.

C. DISCUSSION

Nous avons observé avec une extrême fréquence les lésions glomérulaires chez des sujets atteints de gammopathies monoclonales non myélomateuses et de cryoglobulinémies IgG-IgM.

Dans 3 cas (observations I-2, I-3, II-10), nous n'avons trouvé aucun argument histologique ou immunohistochimique pour penser qu'il y avait un rapport entre l'anomalie des immunoglobulines et les lésions glomérulaires. Il est même certain que la glomérulite extramembraneuse de l'observation II-10 a précédé de nombreuses années l'apparition de la gammopathie monoclonale.

A l'opposé, 3 variétés principales de lésions glomérulaires semblent en rapport avec la gammopathie ou la cryoglobulinémie.

- . l'amylose,
- . . les dépôts d'immunoglobulines,
- . les cristaux dans les cellules endothéliales.

I. Amylose.

Nous avons trouvé une amylose rénale chez 6 de nos malades qui avaient tous des gammopathies monoclonales: myélome dans un cas, gammopathie bénigne IgG dans 2 cas, maladie de Waldenström dans 3 cas. L'amylose était majeure dans 4 cas, infiltrant la totalité des glomérules, des vitrées tubulaires et des parois vasculaires, alors que dans les 2 autres cas elle était très peu sévère et n'a été trouvée que parce qu'elle avait été recherchée très attentivement. Ses affinités tinctoriales n'offraient aucune particularité. 3 cas ont été étudiés en immunofluorescence: il n'y avait pas de fixation d'immunsérums dans aucun d'entre eux.

L'existence d'une amylose rénale dans des myélomes avérés est connue depuis de nombreuses années mais demeure rare (28). Il est aujourd'hui établi qu'il en est de même dans la maladie de Waldenström (21, 1) et dans les gammopathies monoclonales non myélomateuses (13). Les rapports qui unissent l'amylose et les désordres des immunoglobulines sont encore mal définis. Certains auteurs ont mis l'accent sur

la fréquence avec laquelle on trouve, au cours de l'amylose, des immunoglobulines pathologiques dans le sérum et plus encore dans les urines et soutiennent que la quasi totalité si ce n'est la totalité des amyloses primitives seraient l'expression d'un myélome (49). Plutôt que d'envisager une filiation directe entre l'immunoglobuline pathologique et l'amylose, on peut peut-être suggérer qu'un même désordre serait capable tantôt d'engendrer une amylose, tantôt d'entraîner la production d'une immunoglobuline en excès, tantôt de produire simultanément les deux anomalies.⁽¹³⁾ Il est probable que les études récentes montrant une similitude entre la structure de la substance amyloïde et celle de la partie variable des chaînes légères (24) vont amener des éléments nouveaux dans la compréhension de ce problème.

II. Dépôts d'immunoglobulines.

Nous avons observé des dépôts glomérulaires chez 16 malades atteints, soit de gammopathie monoclonale non myélomateuse, soit de maladie de Waldenström, soit de cryoglobulinémie IgG-IgM. Nous n'en avons pas observé dans le myélome. La présence d'immunoglobulines dans ces dépôts a pu être prouvée dans 13 cas et, fait important, dans tous ces cas, la ou les immunoglobulines (selon les cas) présentes dans les dépôts glomérulaires sont toujours les mêmes que dans l'immunoglobuline monoclonale circulante ou les immunoglobulines constituant la cryoglobuline.

1° - Etude histologique.

a) Dans 8 cas, nous avons observé des dépôts endomembraneux sans aucune prolifération associée:

Dans 7 cas, il s'agissait de maladies de Waldenström et les dépôts étaient très volumineux, occluant un certain nombre d'anses glomérulaires. Ces dépôts endothéliaux sont anhistes et ont des affinités tinctoriales identiques dans tous les cas (tableau VI). Nous n'avons jamais observé de tels dépôts, isolés, sans prolifération cellulaire, dans une affection autre que la maladie de Waldenström.

Dans 1 cas, gammopathie monoclonale IgA, il n'y avait pas de dépôts visibles en microscopie optique et ceux-ci ont été seulement vus en immunofluorescence.

b) - Dans 8 cas, une prolifération endocapillaire importante était associée aux dépôts endomembraneux:

Dans 1 cas de gammopathie IgG (observation I-7) et dans 2 cas de cryoglobulinémie IgG-IgM (observations III-2 et III-3), les dépôts endomembraneux étaient très volumineux, identiques à ceux observés chez les patients atteints de maladie de Waldenström, à la restriction près que la coloration par le P.A.S. était négative dans les dépôts constitués uniquement d'IgG (observation I-7). Cette constatation est peut-être en rapport avec le fait que les IgG contiennent moins d'hydrates de carbone que les IgM (46). Des biopsies rénales successives ont montré que ces dépôts n'étaient pas présents tout au long de l'évolution: chez Madame BOU... ils n'existaient que sur la 1ère et la 4ème biopsie, chez Monsieur LAF... ils n'ont été observés que sur la 2ème biopsie, chez Monsieur SEL... ils n'étaient présents que sur le premier prélèvement. Ces dépôts ont pu être étudiés en microscopie électronique dans 2 observations, où ils apparaissaient très volumineux, de siège intermembrano-endothélial, composés de nombreux faisceaux de fibrilles accolés. Ainsi que nous y reviendrons, chez Madame BOU..., les cellules endothéliales contenaient en plus un très grand nombre de cristaux.

Dans 2 cas (observations III-4 et III-5), des dépôts endomembraneux étaient également visibles en microscopie optique, mais leur aspect n'était en rien comparable aux précédents: il s'agissait de petits dépôts, diffus, associés dans un cas à des dépôts extramembraneux. L'examen en microscopie électronique fait dans l'observation III-4 n'a pas montré de dépôts fibrillaires comme dans les 2 cas précédents.

Dans les 3 derniers cas (observations III-1, III-6 et III-7), aucun dépôt n'était visible en microscopie optique et leur présence n'a été établie qu'en immunofluorescence.

2° - Etude immunohistochimique.

Dans 6 cas de gammopathies monoclonales, les dépôts glomérulaires ne contenaient qu'une seule immunoglobuline, qui était de même classe (selon les cas A, G ou M) que celle qui constituait le pic sérique

pathologique. Deux de ces ont été étudiés avec des sérums anti chaînes légères. Dans les deux cas, les chaînes légères présentes dans les dépôts glomérulaires étaient d'un seul type (kappa), identique à celui de l'immunoglobuline monoclonale sérique.

Dans 7 cas de cryoglobulinémie idiopathique IgG-IgM, les dépôts glomérulaires contenaient à la fois de l'IgG et de l'IgM, en association avec de la β_1C globuline.

3° - Diagnostic.(28)

De volumineux dépôts ressemblant à ceux que nous venons de décrire, ont été observés au cours de bon nombre de néphropathies, mais s'en distinguent par l'association à d'autres lésions et/ou par leur composition immunohistochimique :

. Au cours de la microangiopathie thrombotique, l'on constate parfois de rares thrombi fibrinoïdes toujours associés à des lésions des parois: plissement des basales et dépôts clairs sous-endothéliaux qui seraient caractéristiques de l'affection. Il n'y a pas de prolifération, et les cellules des artérioles et des glomérules sont toujours altérées. Le meilleur élément diagnostique est l'immunofluorescence qui montre que les thrombi contiennent essentiellement du fibrinogène.

. Au cours des gloméruloscléroses nodulaires du diabète, les lésions exsudatives ("fibrin caps") peuvent réaliser des dépôts endomembraneux éosinophiles. En fait, le diagnostic est facilement fait par l'association aux lésions nodulaires typiques et l'étude en immunofluorescence qui ne retrouve que peu d'immunoglobulines mais de grandes quantités de lipoprotéines.

. Au cours des glomérulonéphrites dites membrano-prolifératives, l'on peut occasionnellement observer de rares et volumineux dépôts endomembraneux. Ils sont toujours associés à des doubles contours et contiennent toujours, en immunofluorescence, des quantités importantes de fibrine et de complément, associées à de moindres quantités d'une ou plusieurs immunoglobulines.

Les dépôts qui peuvent poser le plus de problèmes sont ceux que l'on observe au cours du lupus. En effet, ils ont les mêmes caractères que ceux que nous avons observés dans les cryoglobulinémies mixtes et sont associés à des lésions glomérulaires très semblables. Surtout en immunofluorescence, ils contiennent des immunoglobulines. La répartition des classes d'immunoglobulines dans ces dépôts est certes légèrement différente car l'IgG est toujours prédominante, mais la différence peut être très difficile à établir si l'on s'en tient à l'examen du parenchyme rénal.

Nous n'avons trouvé aucune description dans la littérature et nous n'avons nous-même jamais observé, dans une autre affection, de dépôts

ayant en microscopie électronique l'aspect filamenteux que nous avons décrit chez Madame BOU... et Monsieur LAF... Les images qui s'en rapprochent le plus sont celles des microtubules que l'on observe essentiellement dans les glomérules de sujets atteints de lupus (50). En fait, ceux-ci sont différents d'une part en raison de leur siège intracytoplasmique, et d'autre part en raison de leur taille nettement plus petite puisque de l'ordre de 200 Å de diamètre, alors que ceux que nous avons observés atteignent 900 Å, ce qui exclut probablement l'origine virale (et particulièrement myxovirus) suggérée pour les formations observées au cours du lupus.

4° - Revue de la littérature.

On trouve dans la littérature un certain nombre d'observations de gammopathies monoclonales ou de cryoglobulinémies IgG - IgM dans lesquelles des dépôts glomérulaires ont été observés. Leur étude en immunofluorescence n'a guère été faite que dans les cas de cryoglobulinémies IgG-IgM.

a) - Gammopathies monoclonales.

De volumineux dépôts endomembraneux, sans prolifération cellulaire, comparables à ceux de nos cas, ont été observés dans la maladie de Waldenström par LAMM (36), LARCAN et coll. (37), ELLIS (19), ARGANI et KIPKIE (4), HEPTINSTALL (30), BASTIN et coll. (7). Aucune de ces observations ne comporte d'examen en immunofluorescence. Seules les publications d'ARGANI et KIPKIE, de BASTIN et coll. donnent une description détaillée des affinités tinctoriales des dépôts: celles-ci étaient identiques à celles que nous avons observées, la coloration du P.A.S. étant notamment positive.

BARR et coll. (6) ont observé de volumineux dépôts endomembraneux dans un cas de myélome 7S. Ils signalent que ceux-ci étaient éosinophiles, mais ils n'en donnent aucune description détaillée. FALLS et coll. (20) en ont observés dans 2 cas de gammopathie monoclonale IgG: ils étaient P.A.S. positif et associés à une prolifération modérée; en microscopie électronique, ils siégeaient entre la membrane basale et l'endothélium et avaient une structure finement granuleuse, non fibrillaire; en immunofluorescence, ils ne fixaient que le sérum anti IgG. CAUCHIE et coll. (11) ont décrit sous le nom de para-amyloïdose des dépôts apparemment situés dans la lumière glomérulaire, mais la description et les affinités tinctoriales sont très imprécises. FRIES et coll. (22) ont, par contre, décrit avec une grande précision des dépôts endomembraneux comparables, en microscopie optique, à ceux que nous avons observés, mais

ayant, en microscopie électronique, une structure fibrinoïde et non filamenteuse. L'interprétation est ici difficile, car le type de l'immunoglobuline pathologique n'a pas été identifié.

b) - Cryoglobulinémies IgG - IgM.

MELTZER et coll (43) ont été les premiers à décrire l'existence de volumineux dépôts intraluminaux chez deux malades atteints de cryoglobulinémie idiopathique IgG-IgM. BALDWIN et McCLUSKEY (5) ont repris la description des cas précédents, auxquels ils ont ajouté un autre. Depuis, TEN FEIZI et GITLIN (56), PORUSH et coll. (51) en ont également chacun rapporté une observation (tableau VI). Les affinités tinctoriales de ces dépôts ont été bien étudiées dans l'observation de PORUSH et coll. où elles étaient identiques à celles de notre observation III-2. Contrairement à celle-ci, par contre, les dépôts n'avaient pas de structure fibrillaire en microscopie électronique. Des dépôts endomembraneux, de beaucoup plus petite taille, visibles seulement en microscopie électronique, étaient présents dans une observation de GOLDE et EPSTEIN (26). Dans tous ces cas, en plus des dépôts, on constatait une prolifération endocapillaire importante, ainsi que la présence de nombreux polynucléaires dans les anses capillaires. Une fixation des sérums anti IgG et anti IgM se faisant d'une part sur les dépôts endomembraneux, d'autre part, de manière diffuse, le long des parois, a été constatée dans tous les cas examinés en immunofluorescence (tableau VII).

5° - Mécanismes pathogéniques.

La signification des lésions observées au cours des dysglobulinémies est difficile à établir. On peut cependant tenter de comparer les images obtenues en microscopie optique et en immunofluorescence avec celles qui ont été observées dans des néphropathies humaines ou expérimentales de mécanisme connu. A la suite de F.J. DIXON (17b), on admet actuellement que ceux-ci sont au nombre de deux : anticorps antimembrane basale et dépôts dans la paroi glomérulaire de complexes antigène-anticorps. Ces deux mécanismes, bien que fondamentalement différents, agissent finalement par un même mécanisme: ils focalisent un conflit antigène-anticorps au niveau de la paroi glomérulaire; les lésions glomérulaires qu'ils entraînent sont le plus souvent rigoureusement semblables en microscopie optique, et ne peuvent être distinguées que par des méthodes immunologiques et notamment par l'examen en immunofluorescence

du rein. Nous rappellerons brièvement les quelques éléments essentiels concernant ces deux mécanismes.

a) - Anticorps-antimembrane basale (17a) (17b).

Ce mécanisme est celui des premières glomérulonéphrites expérimentales réalisées par MASUGI (59). Un canard immunisé avec du rein de rat fabrique des anticorps antimembrane basale de rat. L'injection de sérum de canard au rat provoque une glomérulonéphrite qui évolue en deux phases: . phase autologue, les anticorps antimembrane basale réagissent avec les antigènes correspondants de cette structure. Ils fixent le complément et donnent naissance à une réaction inflammatoire.

. phase hétérologue: l'hôte forme des anticorps contre les gammaglobulines étrangères qui sont fixées sur sa membrane basale, concentrant ainsi, sur sa paroi capillaire glomérulaire, une seconde réaction antigène-anticorps.

Ce type de glomérulonéphrite peut être produit par des anticorps hétérologues, mais il a été démontré à plusieurs reprises qu'un animal pouvait produire ses propres anticorps antimembrane basale (59) (l'on n'observe pas dans ce cas de phase autologue) par immunisation avec du Freund complet et des extraits de membrane basale. Il est à cet égard intéressant de noter que l'urine normale contient des fragments de membrane basale (poids moléculaire 70 à 100.000) qui, administrés dans de l'adjuvant de Freund complet sont susceptibles d'induire une glomérulonéphrite par anticorps antimembrane basale (38).

L'aspect en immunofluorescence des néphropathies par anticorps-antimembrane basale est tout à fait caractéristique (17a) (17b): il existe un dépôt linéaire, en ruban continu, d'immunoglobuline (s) et de complément le long des parois glomérulaires. Cet aspect est actuellement le meilleur indice permettant de déceler une néphropathie par anticorps antimembrane basale. En effet, les anticorps ont une haute affinité pour la membrane basale et ne sont guère retrouvés dans la circulation qu'à une très faible concentration qui ne permet pas leur détection par les méthodes immunologiques classiques. Leur perfectionnement ou l'étude de réaction d'hypersensibilité retardée permettra peut-être de déceler ce type de néphropathie sans avoir recours à la biopsie rénale. Les néphropathies humaines relevant de ce mécanisme sont certainement rares et représentent moins de 5% de l'ensemble des cas de glomérulonéphrites. On considère que le syndrome de Goodpasture ainsi que bon nombre de glomérulonéphrites rapidement progressives sont secondaires à des anti membranes basales.

b) - Dépôts de complexes antigène-anticorps (14) (17a) (17b).

Le second type de glomérulonéphrite immunologique est secondaire à l'accumulation dans les glomérules de complexes antigène-anticorps dans lesquels l'antigène est étranger au glomérule.

Maladie sérique expérimentale. Les premiers progrès à ce sujet sont liés à l'étude de la maladie sérique expérimentale qui suit l'injection d'une dose unique d'une protéine étrangère. La coexistence apparente de l'antigène protéique hétérologue et de l'anticorps, ainsi

que la disparition rapide de l'antigène juste avant l'apparition des anticorps, ont rapidement amené à la conclusion qu'antigène et anticorps devaient réagir dans la circulation pour donner naissance à un composé toxique responsable de la maladie sérique. L'on sait maintenant que ce composé toxique responsable est le complexe antigène-anticorps lui-même dont la formation dans la circulation est suivie de phénomènes secondaires tels que activation du complément et interaction avec des cellules circulantes. Le dépôt de tels complexes dans les capillaires glomérulaires entraîne alors la production d'une glomérulonéphrite. Les études ultérieures et notamment la création d'un modèle expérimental de maladie sérique chronique par injections répétées d'antigène (15) et l'induction de glomérulonéphrites par injection de complexes antigènes-anticorps préformés (8) ont permis de préciser un certain nombre de points. Le seul facteur connu comme affectant la capacité des complexes à se localiser dans les parois vasculaires est leur taille:

- . les complexes de petite taille, formés en grand excès d'antigène ($Ag_2 - Ab$) tendent à rester dans la circulation.
- . les volumineux complexes formés à l'équivalence ou en excès d'anticorps sont rapidement éliminés de la circulation par les phagocytes.
- . les complexes formés en excès d'antigène modéré mais cependant assez volumineux pour pouvoir réagir avec le complément sont très probablement ceux qui se localiseront dans les parois vasculaires, notamment glomérulaires, et y créeront une réaction inflammatoire.

Il est certain que d'autres facteurs, tel que le type moléculaire de l'anticorps, le type de l'antigène, le degré d'activité phagocytaire des cellules mésangiales, peuvent également influencer la localisation des complexes dans une paroi capillaire glomérulaire, mais leur rôle n'a pas encore été défini. Enfin, il convient de noter que le processus de dépôt des complexes dans les capillaires glomérulaires n'est pas très efficient, puisqu'on ne retrouve dans les glomérules qu'une très faible quantité de l'antigène injecté : 0,0002 % (17a). En outre, si l'on injecte des complexes préformés, leur localisation dans les parois vasculaires doit être induite à la faveur d'une vasodilatation produite par un choc anaphylactique par exemple.

Ces mêmes études ont également permis de déterminer l'aspect produit au sein des glomérules par le dépôt des complexes antigène-anticorps (17 a et b). En dehors des cas de glomérulonéphrite extramembraneuse, l'aspect en microscopie optique des néphropathies liées à l'accumulation de complexes ne permet en rien de les distinguer des glomérulonéphrites liées à la présence d'anticorps antimembrane basale. Par contre, l'aspect en immunofluorescence, avec des sérums anti-immunoglobulines par exemple, est caractéristique: on n'observe jamais de fluorescence linéaire décrivant le trajet de la membrane basale, mais, eu contraire, une fluorescence irrégulière et granuleuse. L'aspect le plus caractéristique est réalisé par une succession irrégulière de petits dépôts sur le versant externe de la membrane basale, mais l'on peut également observer des dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux. Outre leur topographie, l'examen en immunofluorescence révèle que les dépôts sont constitués d'immunoglobulines, de complément et d'antigène, ce dernier étant souvent très difficile à détecter, même lorsque l'on en connaît la nature. De telles glomérulonéphrites peuvent être produites en pathologie expérimentale

par l'administration d'un grand nombre d'antigènes, les plus couramment employés étant l'albumine et la gammaglobuline bovines qui sont injectées au lapin.

Néphropathies par immunocomplexes autologues. L'on peut également obtenir des glomérulonéphrites par dépôt de complexes antigène-anticorps dans lesquels l'antigène est autologue. Les deux antigènes les plus utilisés en pathologie expérimentale sont la portion apicale de la bordure en brosse du tube contourné proximal (18) ainsi que la thyroglobuline (61). Dans ces deux types d'expérience, l'on administre généralement avec de l'adjuvant de Freund un antigène hétérologue. Les anticorps formés contre cet antigène réagissent également avec l'antigène autologue, donnant ainsi naissance à un phénomène autoentre-tenu: initialement, l'antigène contenu dans les complexes est de type hétérologue et dans un second temps de type autologue.

D.N.A. Il est actuellement établi que les glomérulonéphrites du lupus (34) et des souris NZB/W (35) sont dûes, en majeure partie au moins, aux dépôts de complexes DNA-anti DNA. Ce fait ne signifie pas nécessairement que ce type de complexes antigène-anticorps est seul en cause. L'on doit tout particulièrement, dans le cadre de cette étude, insister sur le rôle possible d'autres complexes. Il existe en effet au cours du lupus, des cryoglobulines contenant des immunoglobulines soit M, G et β_1C (12) (29), soit seulement IgG- β_1C (55). L'on a pu démontrer, tout au moins dans certains cas, que l'IgG était l'antigène et l'IgM l'anticorps. Ces cryoglobulines (qui constituent des complexes antigènes-anticorps) sont essentiellement observées au cours des lupus "actifs" comportant probablement des glomérulonéphrites bien que la plupart des auteurs soient peu explicites sur ce fait, et peuvent jouer un rôle dans la genèse de la néphropathie (33). Nous les avons cependant exclues de cette étude car il n'est pas actuellement possible de discerner ce qui revient aux complexes DNA-antiDNA, et éventuellement à la cryoglobuline.

Bactéries et virus. L'association de certaines souches de streptocoques du groupe A (notamment A12) avec des glomérulonéphrites aiguës humaines est bien connue. Bien que l'aspect en immunofluorescence soit tout à fait caractéristique, les diverses études visant à démontrer la présence d'antigènes streptococciques n'ont eu que peu de succès: ANDRES et coll. (2) n'ont pu démontrer leur présence que dans le mésangium (alors que les dépôts d'immunoglobulines sont localisés le long des parois); plus récemment, TRESER et coll. (58) ont démontré la présence d'antigène de la membrane plasmatique du streptocoque dans le mésangium, ainsi que le long des parois glomérulaires. En outre, ces mêmes auteurs ont montré que le sérum de malades convalescents de glomérulonéphrites aiguës contient des anticorps dirigés contre ce même antigène. En dehors du streptocoque, peu de germes ont été impliqués dans la production de glomérulonéphrites. Il faut cependant citer le rôle des staphylococcies au long cours, survenant hors des infections des shunts atrio-ventriculaires. Le rôle du tréponème dans les néphropathies de la syphilis secondaire est beaucoup moins bien démontré.

Le rôle des virus, en pathologie rénale chez l'homme, est suspecté dans de nombreuses circonstances, mais n'est pas prouvé (62). Par contre, chez l'animal, le rôle des virus a pu être démontré dans plusieurs circonstances: glomérulonéphrites de souris infectées par le virus de la méningite choriolymphocytaire (48), rôle du virus de Gros dans les glomérulonéphrites des souris NZB (42). Enfin, il semble bien que les virus coxsackie B4 et Echo9 peuvent expérimentalement produire des glomérulonéphrites chez la souris.

Antigènes divers. En dehors des antigènes précédemment cités, il a été démontré que certains antigènes plasmodiaux (60) et que la pénicillamine (31) pouvaient donner des glomérulonéphrites dont l'aspect est caractéristique du dépôt de complexes antigène-anticorps.

c) - Maladie de Waldenström.

La présence de dépôts contenant des immunoglobulines dans les capillaires glomérulaires pourrait amener à envisager une cause immunologique à leur origine. En fait, plusieurs arguments suggèrent que ces immunoglobulines ne sont pas l'expression d'un conflit immunologique au sein de la paroi du capillaire glomérulaire:

- . les malades ayant des dépôts n'ont pas un tableau clinique ou biologique de glomérulonéphrite: ils n'ont pas de protéinurie, pas d'hématurie dans 2 des 3 cas où elle a été recherchée, pas d'hypertension artérielle.
- . l'aspect des glomérules en microscopie optique ne ressemble pas du tout à ce que l'on voit dans l'un ou l'autre des deux mécanismes immunologiques, et notamment, il n'existe pas de prolifération endo ou extracapillaire, ni d'anomalie des parois.
- . surtout, l'image obtenue en immunofluorescence n'est ni celle d'un antimembrane basale, ni celle d'une néphropathie secondaire au dépôt de complexes antigène-anticorps. Nous avons soulevé l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une déposition passive de l'IgM circulante liée à l'hyperviscosité sanguine dont on sait la fréquence au cours de la macroglobulinémie de Waldenström. Cette déposition serait favorisée dans les capillaires glomérulaires par l'ultrafiltration qui accroît la concentration protéique.

Une telle hypothèse s'accorde bien avec la beaucoup plus grande rareté des dépôts du même type dans les gammopathies IgG ou IgA, dans lesquelles l'hyperviscosité est beaucoup plus rare. Il est à cet égard remarquable que les observations de BARR et FALLS dans lesquelles de tels dépôts ont été observés comportaient des signes cliniques fortement évocateurs d'hyperviscosité (manifestation oculaire dans le cas de BARR, nécrose des extrémités dans un des deux cas de FALLS). La viscosité sanguine était augmentée dans notre observation de gammopathie IgA où il existait des dépôts glomérulaires contenant comme seule immunoglobuline de l'IgA.

d) - Cryoglobulinémies mixtes.

A l'opposé, les lésions observées au cours des cryoglobulinémies mixtes sont très proches de celles que l'on peut observer au cours des affections liées au dépôts de complexes antigène-anticorps et sont notamment très proches de certaines néphropathies lupiques dans lesquelles le rôle des complexes antigène-anticorps est démontré. C'est ainsi que dans ces deux affections l'on retrouve:

- . prolifération cellulaire,
- . dépôts sous-endothéliaux, parfois suffisamment volumineux pour réaliser un aspect de thrombus.
- . dépôts intermembrano-épithéliaux.
- . lésions artériolaires en microscopie optique ou en immunofluorescence.

Il est généralement admis dans la littérature que la cryoglobuline représente un complexe antigène-anticorps, particulier parce que précipitant au froid et que c'est le dépôt de ce complexe dans les capillaires glomérulaires qui crée la néphropathie. Il est bien établi, au moins pour les observations de MELTZER, que la cryoglobuline est effectivement un complexe antigène-anticorps, dans lequel l'IgM est l'anticorps et l'IgG l'antigène. En effet, il existe dans le sérum une activité anti IgG décelable par la réaction du latex. Celle-ci disparaît ou est considérablement diminuée après soustraction de la cryoglobuline, surtout, la séparation des deux composants IgM et IgG de la cryoglobuline montre que l'IgM se comporte comme un anticorps anti IgG. La responsabilité des complexes IgM-anti IgG de la cryoglobuline dans la production de la glomérulonéphrite est fortement suspectée car l'on retrouve, au niveau des capillaires glomérulaires de l'IgM, de l'IgG et du complément. Toutefois, seule la démonstration que les IgM élues à partir du rein ont une activité anti IgG permettra de le prouver.

L'interprétation de certains de nos cas est plus complexe. En effet, si l'on retrouve bien dans le rein de l'IgM et de l'IgG comme dans la cryoglobuline, rien ne permet de conclure de façon certaine que les complexes antigène-anticorps que représente très probablement la cryoglobuline, sont de nature IgM-anti IgG, puisque l'on ne décèle pas d'activité anti IgG. L'on peut dès lors envisager deux types d'hypothèses:

- . il s'agit effectivement de complexes IgM-anti IgG, mais pour des raisons diverses, l'on ne décèle pas l'activité anti IgG. Plusieurs explications peuvent être proposées :
 - toute l'IgM disponible est déjà fixée sur les propres IgG du malade, et lorsque l'on étudie le sérum à 37°, on ne parvient pas à dissocier et à libérer l'IgM.
 - l'IgM a une activité spécifique contre les propres IgG du malade, et en effectuant les tests usuels avec des pools d'IgG, on ne détecte pas une activité anti IgG de spécificité étroite.
 - la sensibilité de la méthode de détection utilisée est peut-être insuffisante.

L'emploi de divers artifices techniques: séparation des IgM et des IgG, sélection des antigènes test, utilisation de méthodes d'une plus grande sensibilité faisant notamment appel aux immuno-adsorbants, doivent permettre de résoudre ce problème.

. Il est également possible que IgM et IgG soient des anticorps dirigés contre un même antigène, de nature non immunoglobulinique. Il est actuellement impossible de conclure en faveur de l'une de ces possibilités. On doit cependant noter que la présence de lésions glomérulaires est loin d'être constante chez des malades ayant des complexes IgM-anti IgG circulants en abondance. Il en est ainsi de la plupart des cryoglobulinémies IgM-IgG ainsi que de la totalité des malades ayant une polyarthrite rhumatoïde ayant un test au latex positif.

De plus, dans deux de nos observations de maladie de Waldenström ayant à la fois des dépôts endo-membraneux et une activité anti IgG sérique (observation II-18) avec cryoglobulinémie IgM IgG, et II-14) les dépôts ne contenaient que de l'IgM et les glomérules ne présentaient aucune prolifération.

e) - Autres observations.

L'interprétation des lésions observées dans un de nos cas de gammopathie IgG avec cryoglobuline est également difficile (observation I-7). En effet, l'on constate l'existence d'une néphropathie liée à des lésions glomérulaires superposables à celles que l'on observe dans les cryoglobulinémies mixtes IgM-IgG. Une telle constatation conduit à envisager l'intervention d'immunocomplexes qui pourraient soit être de nature IgG anti IgG, mais l'étude des chaînes légères et des sous-groupes n'a pas permis de retrouver un second type d'IgG, soit comporter un antigène autre qu'une Immunoglobuline.

Les lésions glomérulaires observées dans le cas de Madame VAD... (observation II-9) sont également d'interprétation difficile. Il existe en effet une prolifération endocapillaire franche, sans dépôt décelable, chez une patiente ayant une maladie de Waldenström avec trois particularités: activité anti IgG de l'IgM monoclonale, abaissement considérable voire disparition des IgG et IgA, cryoglobulinémie IgM-IgG. Il est assez tentant d'envisager le rôle de complexes IgM anti IgG, d'autant que la fonction rénale s'est notablement altérée après administration intraveineuse de fortes doses de gammaglobulines réalisant peut-être une situation d'excès d'antigène, mais l'on doit également considérer que les lésions sont survenues au cours d'épisodes infectieux septicémiques qui rendent leur interprétation difficile.

6° - Evolution et traitement.

a) - Maladie de Waldenström.

Nous ne disposons que de peu de documents permettant d'en juger puisque nombre d'entre eux ont été obtenus par autopsie. L'on peut cependant noter que, à l'exception d'un cas (observation II-19), ces dépôts ne semblent pas évoir de conséquences importantes sur la fonction rénale. Cependant, dans la mesure où les dépôts les plus importants ont été observés chez des malades ayant un taux d'IgM élevé et une cryoglobulinémie et ont entraîné la mort d'un de ces malades, il semble raisonnable de les considérer comme une indication supplémentaire à des thérapeutiques visant à réduire le taux d'IgM circulante telles que plasmaphérèses ou chloraminophène. L'effet de tels traitements sur les dépôts intraglomérulaires reste à préciser.

b) - Cryoglobulinémies mixtes IgG-IgM.

Alors que dans les quelques observations de la littérature (5) (40) l'évolution le plus souvent rapidement fatale de la néphropathie domine le pronostic, notre expérience montre que les épurations extrarénales permettent d'attendre la reprise d'une fonction rénale souvent lente à survenir (1 à 3 mois). Dans le cas des trois malades ayant une néphropathie glomérulaire aiguë que nous avons observé, les histoires cliniques et les documents itératifs dont nous disposons suggèrent, comme l'indique le tableau, que les lésions évoluent par plusieurs stades:

	Date de la biopsie	Microscopie optique	Immuno- fluorescence
LAF... 2ème biopsie	15 j.	Prolif. endocapillaire +++ Polynucléaires intraluminaux Enormes dépôts endo- membraneux	IgG +++ IgM +++ β_1C +
SEL... biopsie	20 j.	Prolif. endocapillaire ++ Polynucléaires intraluminaux Enormes dépôts endo- membraneux	IgG +++ IgM +++ β_1C ++
HAD... biopsie	30 j.	Prolif. endocapillaire ++ Dédoublément des M.B. Polynucléaires intraluminaux Pas de dépôts	IgG + IgM + β_1C +
LAF... 1ère biopsie	40 j.	Prolif. intercapillaire ++ Polynucléaires intraluminaux Pas de dépôts	?
SEL... autopsie	45 j.	Sclérose importante Pas de dépôts	IgG - IgM - β_1C -
LAF... 3ème biopsie	5 mois	Prolif. intercapillaire + Pas de dépôts	IgG - IgM - β_1C -

Les dépôts seraient initialement volumineux puis disparaîtraient progressivement, en passant par un stade où seule l'immunofluorescence permet de les déceler.

L'influence des diverses thérapeutiques sur l'évolution est difficile à préciser. Les trois malades ont reçu des traitements divers, comportant des corticoïdes, des immunosuppresseurs isolés ou associés, et parfois de l'héparine. Leur action est très difficile à évaluer mais l'on doit noter que dans un cas au moins, la néphropathie a regressé sans qu'aucune médication n'ait été prescrite.

La période d'observation des malades ayant une néphropathie chronique au cours des cryoglobulinémies mixtes IgG-IgM est encore trop courte pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives sur l'évolution spontanée de la maladie et à fortiori sur l'influence des diverses thérapeutiques. Dans la mesure où l'on admet que la néphropathie est secondaire au dépôt de complexes antigène-anticorps que constitue la cryoglobuline, il paraît logique de tenter d'en diminuer le nombre par une thérapeutique immunosuppressive. Il ne faut cependant pas oublier que ce type de traitement présente deux risques:

- . certains sont liés aux effets secondaires, notamment cytopénisants, de ce type de thérapeutique qui sont d'autant plus redoutables qu'il s'agit de malades ayant une insuffisance rénale.
- . d'autres sont liés à l'immunosuppression elle-même: en effet, si celle-ci est incomplète, on peut induire un état de relatif excès d'antigène avec production de nouveaux complexes immuns solubles. Il est en effet démontré en pathologie expérimentale qu'un traitement cortisonique diminue la sévérité des lésions observées, mais augmente l'incidence des glomérulonéphrites en raison de l'action suppressive de l'hormone sur la production d'anticorps (23).

Certains auteurs ont proposé des traitements par la pénicillamine (25). Le mécanisme d'action de ce produit est inconnu, on sait cependant qu'il diminue in vivo le taux d'IgM et induit tout au moins in vitro une dépolymérisation de l'IgM. En fait, les résultats dans les cryoglobulinémies mixtes sont inconstants et surtout la pénicillamine est elle-même suscep-

tible de produire une néphropathie glomérulaire par dépôt de complexes antigène-anticorps, et son usage ne semble donc pas indiqué en cas de néphropathie (31).

III. Cristaux dans les cellules endothéliales.

De nombreux cristaux étaient visibles, en microscopie électronique, dans les cellules endothéliales du floculus de Madame BOU..., atteinte de gammopathie monoclonale IgG (observation I-7). La présence de cristaux dans les plasmocytes médullaires, le foie, la rate ou l'épithélium des tubes rénaux a été fréquemment constatée dans le myélome, plus rarement dans la maladie de Waldenström. Les cristaux glomérulaires semblent beaucoup plus rares et nous n'avons trouvé dans la littérature que 4 observations qui en fassent mention: 2 observations de myélomes, NEUMANN (47), SICKEL (54), et 2 observations de gammopathies monoclonales IgG, ROSSMAN et coll. (52), PORUSH et coll. (51). Ces cristaux étaient extracellulaires dans les observations de NEUMANN et de SICKEL, alors qu'ils étaient intracellulaires dans celles de ROSSMAN et coll., et de PORUSH et coll. Leurs affinités tinctoriales ont été bien étudiées dans l'observation de PORUSH et coll. : Ils étaient éosinophiles, non biréfringents, non métachromatiques au violet cristal, P.A.S. négatif, colorés en rouge au trichrome, en bleu à l'hématoxyline phospho-tungstique de Mallory. Ils ont été étudiés au microscope électronique dans les observations de ROSSMAN et coll., et de PORUSH et coll. Dans la première, ils étaient situés dans les cellules endothéliales et mésangiales, dans la seconde, dans les podocytes. Bien que les cristaux de notre observation aient, en microscopie électronique, les mêmes caractères que ceux décrits par ROSSMAN et coll., et par PORUSH et coll., contrairement à ceux-ci, nous n'avons pu les déceler en microscopie optique. Nous avons toutefois noté l'existence dans les cytoplasmes endothéliaux de fentes optiquement vides; celles-ci correspondent peut-être à l'emplacement de cristaux ayant été dissous lors de la fixation que nous avons faite, à la différence des auteurs précédents, en milieu acide.

Bien que la nature exacte de ces cristaux n'ait été déterminée dans aucune observation, il est raisonnable de penser qu'ils représentent l'immunoglobuline pathologique. La constatation, dans quelques cas de myélome,

d'une cristallisation spontanée de l'immunoglobuline dans le sérum (10) (39), l'obtention par TERRY et coll. (57) sous forme cristalline de l'IgG isolée du sang de trois sujets atteints de myélomes, sont des arguments qui militent dans ce sens.

CONCLUSIONS.

Les biopsies rénales de 21 cas de gammopathies monoclonales IgG ou IgA, de 20 cas de gammopathies monoclonales IgM et de 13 cas de cryoglobulinémies IgG-IgM ont été étudiées à la recherche de lésions glomérulaires.

. Dans trois cas, il n'existe aucun argument pour penser que les lésions observées doivent être rattachées à l'anomalie des immunoglobulines. Il en est ainsi pour un cas de néphroangiosclérose sévère et pour un cas de glomérulosclérose nodulaire au cours de 2 gammopathies IgG, ainsi que pour 1 cas de glomérulite extramembraneuse au cours d'une gammopathie monoclonale IgM.

. Nous avons observé une amylose rénale chez 6 de nos malades qui avaient tous des gammopathies monoclonales: myélome dans 1 cas, gammopathie IgG bénigne dans 2 cas, maladie de Waldenström dans 3 cas. L'amylose est massive dans 4 cas, alors que dans les 2 autres, elle est peu sévère. Les affinités tinctoriales n'offrent aucune particularité, et les 3 cas étudiés en immunofluorescence ne montrent pas de fixation des immunosérums.

. Chez 13 malades atteints soit de gammopathie monoclonale non myélomateuse, soit de maladie de Waldenström, soit de cryoglobulinémie IgG-IgM, nous avons observé la présence de dépôts glomérulaires contenant des immunoglobulines. Fait important: la ou les immunoglobulines présentes dans les dépôts sont toujours de même(s) nature(s) que l'immunoglobuline monoclonale sérique ou que les immunoglobulines constituant la cryoglobuline.

Dans 8 cas, nous avons observé des dépôts endomembraneux sans aucune prolifération cellulaire associée:

. Dans 7 cas, il s'agit de maladies de Waldenström. Les dépôts, parfois très volumineux pouvant occlure la lumière capillaire, sont éosinophiles, P.A.S. positif, et l'examen en immunofluorescence montre qu'ils ne contiennent que de l'IgM comportant un

seul type de chaînes légères, celui de l'IgM monoclonale sérique.

. Dans 1 cas, il s'agit de gammopathie monoclonale à IgA. Il n'y a pas de dépôts décelables en microscopie optique, mais ceux-ci sont retrouvés par l'examen en immunofluorescence qui montre la présence exclusive d'IgA à leur niveau.

Dans 8 cas, les dépôts endomembraneux sont associés à une prolifération endocapillaire importante.

. Dans 1 cas de gammopathie IgG, et dans 2 cas de cryoglobulinémie IgG-IgM, les dépôts sont très volumineux, identiques à ceux observés chez les malades atteints de maladie de Waldenström, à l'exception de la coloration par le P.A.S. qui est négative sur les dépôts constitués uniquement d'IgG. L'examen en immunofluorescence montre que les dépôts contiennent de l'IgG et de l'IgM dans les cas des cryoglobulinémies IgG-IgM, alors qu'ils ne contiennent que de l'IgG dans le cas de gammopathie IgG. Dans ce dernier cas, ainsi que dans un cas de cryoglobulinémie IgG-IgM, un examen en microscopie électronique montre que les dépôts sont constitués de faisceaux de fibrilles accolés. En outre, dans le cas de gammopathie IgG, les cellules endothéliales contiennent de nombreux cristaux.

. Dans les 5 autres cas de cryoglobulinémies IgG-IgM, les dépôts contiennent également de l'IgG et de l'IgM, mais ils sont de beaucoup plus petite taille et dans 2 cas ne peuvent être décelés en microscopie optique.

La présence de dépôts d'immunoglobulines dans le rein de ces malades conduit à évoquer à leur origine le rôle d'un ou des deux processus connus couramment admis à l'origine des néphropathies glomérulaires: dépôt d'anticorps anti-membrane basale, dépôt d'immuns complexes solubles.

Aucune de ces interprétations ne semble pouvoir être retenue dans les cas de maladie de Waldenström, et dans le cas de gammopathie IgA, en raison de l'aspect des dépôts en immunofluorescence, de l'absence de β_1C à leur niveau et de l'absence de toute prolifération cellulaire. Il est possible que ces dépôts soient secondaires à l'hyperviscosité que l'on sait fréquente au cours des macroglobulinémies, et qui ne peut être que favorisée par l'augmentation de la concentration protéique liée à l'ultrafiltration dans les capillaires glomérulaires.

A l'opposé, les lésions constatées dans les cas de cryoglobulinémie mixte et dans 1 de nos cas de gammopathie IgG ont les caractères de celles attribuées au dépôt de complexes antigène-anticorps, et posent le problème de la nature des complexes en cause. Il est généralement admis dans la littérature que la cryoglobuline est un complexe antigène-anticorps (l'IgG étant l'antigène et l'IgM l'anticorps) mais cela ne peut être toujours démontré dans nos observations.

La nature des complexes éventuels dans le cas de gammopathie IgA est moins claire encore. Il pourrait s'agir de complexes IgG-anti IgG, ou de complexes comportant un antigène qui ne serait pas une immunoglobuline.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAOUI, A., POTET, F., BURTIN, P., JUNDT, S., PIERON, R., KOURILSKY, R. et ORCEL, L.: Maladie de Waldenström et amylose. A propos d'une observation anatomo-clinique. Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 768.
2. ANDRES, G.A., ACCINNI, L., HSU, K.C., ZABRISKIE, J.B. and SEEGAL, B.C.: Electron microscopic studies of human glomerulonephritis with ferritin-conjugated antibody. Localization of antigen-antibody complexes in glomerular structures of patients with acute glomerulonephritis. J. exp. Med., 1966, 123, 399.
3. ANTOINE, B., NEVEU, T. et BERGER, J. : Applications de l'immunofluorescence en néphrologie. I. Quelques problèmes de méthodologie. in : Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker 1967, 1 vol., Paris, 1967, Editions médicales Flammarion, p. 135.
4. ARGANI, I. and KIPKIE, G.F. : Macroglobulinemic nephropathy. Acute renal failure in macroglobulinemia of Waldenström. Am. J. Med., 1964, 36, 151.
5. BALDWIN, D.S. and McCLUSKEY, R.T.: Renal involvement in systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa, scleroderma, and cryoglobulinemia. in: E. LOVELL BECKER: Structural Basis of Renal Disease, 1 vol., New York, 1968, Harper and Row édit., p. 428.
6. BARR, D.P., ENGLE, R.L., Jr., and RUSS, E.M.: Cryoglobulinemia: a case report. Ann. intern. Med., 1957, 47, 1225.
7. BASTIN, R., PETROVER, M., SELIGMANN, M., DANON, F., WAJCNER, G. et LEGRAIN, M. : Insuffisance rénale aiguë mortelle compliquant une maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 259.
8. BENECERRAF, B., POTTER, J.L., McCLUSKEY, R.T., and MILLER, F. : The pathologic effects of intravenously administered soluble antigen-antibody complexes. II. Acute glomerulonephritis in rats. J. exp. Med., 1960, 111, 195.
9. BLUESTONE, R., GOLDBERG, L.S. and CRACCHIOLO, A. : Hidden rheumatoid factor in seronegative nodular rheumatoid arthritis. Lancet, 1969 (2), 878.
10. BRAUMAN, J., DURET, R., BRAY, G., POTVLIEGE, P., BURTIN, P., CUTSEM, J. van et LAMBERT, P.P.: Myélome à cryoglobuline spontanément cristallisable. Acta clin. belg., 1956, 11, 517.
11. CAUCHIE, Ch., KENIS, Y., POTVLIEGE, P., SMULDERS, J., GOMPEL, Cl., et LAMBERT, P.P.: Les manifestations rénales du myélome. J. Urol. Néphrol. 1962, 68, 41.
12. CHRISTIAN, C.L., HATFIELD, W.B. and CHASE, P.H.: Systemic lupus erythematosus cryoprecipitation of sera. J. clin. Invest., 1963, 42, 823.
13. DANON, F., CLAUVEL, J.P. et SELIGMANN, M.: Les "paraprotéines" de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler. Rev. fr. Etud. clin. biol., 1967, 12, 681

14. DIXON, F.J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lect., 1962-1963, 58, 21.
15. DIXON, F.J., FELDMAN, J.D., and VASQUEZ, J.J.: Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. J. exp. Med., 1961, 113, 899.
16. DIXON, F.J., VASQUEZ, J.J., WEIGLE, W.O. and COCHRANE, C.G.: Pathogenesis of serum sickness. Arch. Path., 1958, 65, 18.
- 17a. DIXON, F.J., WILSON, C.B., and MARQUARDT, H.: Experimental immunologic glomerulonephritis. *in*: Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1970, (à paraître).
- 17b. DIXON, F.J.: Editorial: The pathogenesis of glomerulonephritis. Am. J. Med., 1968, 44, 493.
18. EDGINGTON, T.S., GLASSOCK, R.J. and DIXON, F.J.: Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. J. exp. Med., 1968, 127, 555.
19. ELLIS, F.A.: The cutaneous manifestations of cryoglobulinemia. Arch. Derm., 1964, 89, 690.
20. FALLS, W.F., Jr., STACY, W.K., BRIDI, G.S., STILL, W.J.S. and RANDALL, R.E., Jr.: Nephropathy of monoclonal gammopathy. Proc. am. Soc. Nephrol., 1969, 3, 18
21. FORGET, B.F., SQUIRES, J.W. and SHELDON, H.: Waldenström's macroglobulinemia with generalized amyloidosis. Arch. intern. Med., 1966, 118, 363.
22. FRIES, D., BANSSILLON, V., BRUNAT, N., MOLINIE, C. et TRAEGER, J.: Ultrastructure des lésions glomérulaires dans un cas de myélome avec syndrome néphrotique. J. Urol. Néphrol., 1967, 73, 839.
23. GERMUTH, F.G., Jr., VALDES, A.J., SENTERFIT, L.B. and POLLACK, A.D.: A unique influence of cortisone on the transit of specific macromolecules across vascular walls in immune complex disease. Johns Hopkins Med. J., 1968, 122, 137.
24. GLENNER, G.G., HARBANCK, J., OHMS, J.I., HARADA, M. and CUATRECASAS, P.: An amyloid protein: the amino terminal variable fragment of an immunoglobulin light chain. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1970, 41, 1287.
25. GOLDBERG, L.S., and BARNETT, E.V.: Essential cryoglobulinemia. Immunologic studies before and after penicillamine therapy. Arch. intern. Med., 1970, 125, 145.
26. GOLDE, D., and EPSTEIN, W.: Mixed cryoglobulins and glomerulonephritis. Ann. intern. Med., 1968, 69, 1221.
27. GREY, H.M., KOHLER, P.F., TERRY, W.D., and FRANKLIN, E.C.: Human monoclonal γ G-cryoglobulins with anti- γ -globulin activity. J. clin. Invest., 1968, 47, 1875.

28. HAMBURGER, J., RICHET, G., CROSNIER, J., ANTOINE, B., DUCROT, H., FUNCK-BRENTANO, J.L., MERY, J.Ph. et MONTTIRA, H. de: Néphrologie, 2 vol., 1798 pages, Paris, 1966, Editions médicales Flammarion.
29. HANAUER, L.B. and CHRISTIAN, C.L.: Studies of cryoproteins in systemic lupus erythematosus. J. clin. Invest., 1967, 46, 400.
30. HEPTINSTALL, R.H.: Pathology of the kidney. 1 vol., 836 pages, Boston, 1966, Little, Brown and Co édit.
31. JAFFE, I.A., TRESER, G., SUZUKI, Y. and EHRENREICH, T.: Nephropathy induced by D.Penicillamine. Ann. intern. Med., 1968, 69, 549.
32. KLEIN, F., ROOD, J.J. van, FURTH, R.van and RADEMA, H.: IgM-IgG cryoglobulinaemia with IgM paraprotein component. Clin. exp. Immunol. 1968, 3, 703
33. KOFFLER, D., AGNELLO, V., CARR, R.T. and KUNKEL, H.G.: Variable patterns of immunoglobulin and complement deposition in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Path., 1969, 56, 305.
34. KOFFLER, D., SCHUR, P.H., and KUNKEL, H.G.: Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. J. exp. Med., 1967, 126, 607.
35. LAMBERT, P.H., and DIXON, F.J.: Pathogenesis of nephritis of NZB/W mice. J. exp. Med., 1968, 127, 507.
36. LAMM, M.E.: Macroglobulinemia: report of two cases. Am. J. clin. Path., 1961, 35, 53.
37. LARCAN, A., RAUBER, G. et STREIFF, F.: Les manifestations rénales de la maladie de Waldenström. J. Urol. Néphrol., 1962, 68, 57.
38. LERNER, R.A. and DIXON, F.J.: The induction of acute glomerulonephritis in rabbits with soluble antigens isolated from normal homologous and autologous urine. J. Immunol., 1968, 100, 1277.
39. LIEVRE, J.A., CAMUS, J.P., BADIN, J., BESSIS, M. et TESSIER, F.: Myélome à globuline cristallisable. Etude physico-chimique et microscopie électronique. Nouv. Rev. fr. Hémat., 1961, 1, 23.
40. LOGHEM-LANGEREIS, E. van, PEETOOM, F., HART, M. van der, LOGHEM, J.J. van, BOSCH, E. and GOUDSMIT, R.: The occurrence of gammaglobulin/anti-gammaglobulin complexes in a patient suffering from hypogammaglobulinaemia and haemolytic anaemia. in: Proc. 10th Congr. int. Soc. Blood Transf. (Stockholm 1964), 1 vol., Basel-New York, 1965, Karger éd., p. 55.
41. LOSPALLUTO, J., DORWARD, B., MILLER, W., Jr, and ZIFF, M.: Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin. Am. J. Med., 1962, 32, 142.

42. MELLORS, R.C., AOKI, T., and HUEBNER, R.J.: Further implications of murine leukemia-like virus in the disorders of NZB mice. *J. exp. Med.*, 1969, 129, 1045.
43. MELTZER, M., FRANKLIN, E.C., ELIAS, K., McCLUSKEY, R.T. and COOPER, N.: Cryoglobulinemia - a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am. J. Med.*, 1966, 40, 837.
44. MOREL-MAROGER, L., et DELAIRE, M.: Le rein de la polyarthrite rhumatoïde. *in: Actualités rhumatologiques 1970*, 1 vol., Paris, 1970, Expansion Scientifique Française édit.
45. MOREL-MAROGER, L., BASCH, A., DANON, F., VERROUST, P. et RICHET, G.: Pathology of the kidney in Waldenström's macroglobulinemia. Study of sixteen cases. *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 123.
46. MULLER-EBERHARD, H.J., and KUNKEL, H.G.: The carbohydrate of γ -globulin and myeloma proteins. *J. exp. Med.*, 1956, 104, 253.
47. NEUMANN, V.: Multiple plasma-cell myeloma with crystalline deposits in the tumour cells and in the kidneys. *J. Path. Bact.*, 1949, 61, 165.
48. OLDSTONE, M.B.A., and DIXON, F.J.: Pathogenesis of chronic disease associated with persistent lymphocytic choriomeningitis viral infection. Relationship of antibody production to disease in neonatally infected mice. *J. exp. Med.*, 1969, 129, 483.
49. PICK, A.I., and OSSERMAN, E.F.: Amyloidosis associated with plasma cell dyscrasias. *in: Proceedings of the Symposium on Amyloidosis, Groningen 1967*, 1 vol., Amsterdam, 1968, Excerpta Medica Foundation édit., p. 100.
50. PINCUS, T., BLACKLOW, N.R., GRIMLEY, P.M., and BELLIANTI, J.A.: Glomerular microtubules of systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1970 (2), 1058.
51. PORUSH, J.G., GRISHMAN, E., ALTER, A.S., MANDELBAUM, H. and CHURG, J.: Paraproteinemia and cryoglobulinemia associated with atypical glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Am. J. Med.*, 1969, 47, 957.
52. ROSSMANN, P., HORNYCH, A. und ENGLIS, M.: Histologie und Ultrastruktur Kristalloider Einlagerungen in den Podocyten bei Paraproteinämie. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1968, 344, 151.
53. SELIGMANN, M. et BASCH, A.: The clinical significance of pathological immunoglobulins. *in: Proceedings of the 12th Congress of the international Society of Hematology, New York 1968*, 1 vol. New York, 1968, International Society of Hematology édit., p. 21.
54. SICKEL, G.W.: Crystalline glomerular deposits in multiple myeloma. *Am. J. Med.*, 1959, 27, 354.
55. STASTNY, P. and ZIFF, M.: Cold insoluble complexes and complement levels in systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 1969, 280, 1376.

56. TEN FEIZI and GITLIN, N.: Immune-complex disease of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinaemia. *Lancet*, 1969, (2), 873.
57. TERRY, W.D., MATTHEWS, B.W. and DAVIES, D.R.: Crystallographic studies of a human immunoglobulin. *Nature*, 1968, 220, 239.
58. TRESER, G., SEMAR, M., McVICAR, M., FRANKLIN, M., TY, A., SAGFT, I., and LANGE, K.: Antigenic streptococcal components in acute glomerulonephritis. *Science*, 1969, 163, 676.
59. UNANUE, E.R. and DIXON, F.J.: Experimental glomerulonephritis: Immunological events and pathogenetic mechanisms. *Adv. Immunol.*, 1967, 6, 1.
60. WARD, P.A., and KIBUKAMUSOKE, J.W.: Evidence for soluble immune complexes in the pathogenesis of the glomerulonephritis of quartan malaria. *Lancet*, 1969 (1), 283.
61. WEIGLE, W.O. and HIGH, G.J.: The behaviour of autologous thyroglobulin in the circulation of rabbits immunized with either heterologous or altered homologous thyroglobulin. *J. Immunol.*, 1967, 98, 1105.
62. WEST, C.D., McADAMS, A.J. and NOTHWAY, J.D.: Focal glomerulonephritis in children. Histopathology and clinical observations. *J. Pediat.* 1968, 73, 184.

TABLEAU

GAMMOPATHIES MONOCLONALES IgG et IgA NON MYELOMATEUSES

OBSERVATIONS	CRYOGLOBULINE	UREE SANGUINE g./l.	CREATININE SANGUINE mg./l.	g./24h.
I-1 : REN. F 50 ans	+ IgG - IgA	0,25	7,5	0,10 à 0,15
I-2 : MEL. M 58 ans	-	1,50	37	6 à 13
I-3 : SOU. F 64 ans	-	0,80	50	1
I-4 : JOU. M 67 ans	-	1,45	80	4 à 16
I-5 : VER. F 64 ans	-	1,10	39	6
I-6 : GEN. F 59 ans	+ IgGmonoclonale	1,10	16	0,10
I-7 : BOU. F 55 ans 1ère P.B.R.	+ IgG monoclonale	1,50	20,5	3,5
2ème P.B.R.	id.	0,35	22	0,80
3ème P.B.R.	id.	0,40	11	0
4ème P.B.R.	id.	1,80	40	10

Données cliniques et biologiques à la date
des examens histologiques rénaux

P R O T E I N U R I E		HEMATIES URINAIRES débit/min.	PRESSION ARTERIELLE en Hg	SYNDROME NEPHRO- TIQUE
Type	Bence-Jones			
?	-	1000	12 - 6	-
Albumine + pic IgG	-	1.000.000	24 - 11	+
non sélective sans pic	-	infection urinaire	14 - 8	-
Albumine + pic IgG	-	2.500	11 - 7	+
non sélective avec pic IgG	-	20.000	14 - 8 20 - 10	+
B.J. seulement	+	?	18 - 13	-
Albumine + pic IgG	-	825.000	13 - 7	-
Albumine + pic IgG	-	587.000	13 - 7	-
		58.000	12 - 6	-
Albumine + pic IgG	-	120.000	13 - 8	+

MALADIES DE WALDENSTROM et GAMMOPATHIES MONOCLONALES IGM.

Données cliniques et biologiques

OBSERVATIONS	UREE SANGUINE g./l.	PROTEINURIE Quantité g/24h. Type	SYNDROME NEPHRO- TIQUE	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	IGM CIRCULANTE g./l.	CRYOGLOBULINE	LATEX WAALER-ROSE
II-1 : HAT. M 66 ans	1,0	15 non sélective	+	14 - 8	26	-	N F N F
II-2 : JUL. M 62 ans	0,6	0,80 pas de pic	-	13 - 6	49	-	- -
II-3 : LAU. F 40 ans	0,2	0,30 § 50% pic	-	15 - 9	37	-	+ -
II-4 : LET. F 62 ans	1,8	3 80% pic	-	13 - 7	5	-	N F N F
II-5 : MOR. M 56 ans	0,4	2 50% pic	-	10 - 5	36	-	+ -
II-6 : PET. M 65 ans	1,2	0,30 pas de pic	-	16 - 8	11	-	+ -
II-7 : SAR. F 57 ans	0,4	0,1 § pas de pic	-	12 - 7	3	+ IGM	- -
II-8 : BOU. M 47 ans	0,2	0	-	14 - 8	7	-	- -

F 09 ans	en hemodialyse					IgM IgG	+
II-10 : LES. M 69 ans	1,05	4 non sélective	+	16 - 7 à 23 - 10	12	-	N F N F
II-11 : CAR. M 66 ans	0,2	10 100% pic	-	13 - 7	35	-	- -
II-12 : DEN. M 70 ans	0,2	0,30 50% pic	-	12 - 6	25	-	- -
II-13 : GON. M 63 ans	0,3	0,30 50% pic §	-	10 - 6	18	-	- -
II-14 : AMA. M 41 ans	0,4	0,10 50% pic	-	10 - 6	48	-	+ +
II-15 : BLA. M 61 ans	0,4	0,30 50% pic	-	13 - 8	64	-	N F N F
II-16 : KOU. M 74 ans	1,0	0,50 § 50% pic	-	12 - 7	40	-	- -
II-17 : SOU. M 70 ans	0,6	0,60 50% pic	-	10 - 6	50	-	N F N F
II-18 : GER. F 62 ans	1,8	2 non sélective	-	14 - 8	4	+ IgM IgG	+ +
II-19 : PAT. M 67 ans	0,6	0,20 50% pic §	-	13 - 7	2	+ IgM	- -
II-20 : MIG. M	0,2	0	-	15 - 8		+	- -

Tous les malades de ce groupe ont une maladie de Waldenström à l'exception de M. BOU.(II-8) et de M. LES.(II-10) qui ont un pic IgM sérique, sans prolifération hématopoïétique. (§ :Déterminants antigéniques dans les urines).

MALADIES DE WALDENSTROM ET GAMMOPATHIES MONOCLONALES IGM.

Etude histologique et immunohistochimique

OBSERVATIONS	TYPE de l'EXAMEN HISTOLOGIQUE	PROLIFERATION	G L O M E R U L E S				INFILTRATION CELLULAIRE
			DEPOTS	I _{GG}	I _{gM}	B ₁ C	
II-1 : SAT. M 66 ans	B + A	-	-	-	+ filaments	-	-
II-2 : JUL. M 62 ans	A	-	-	Pas d'I.F.			+
II-3 : SAT. F 45 ans	A	-	-	Pas d'I.F.			-
II-4 : LEP. F 62 ans	A	-	-	Pas d'I.F.			+++
II-5 : MOR. M 56 ans	A	-	-	Pas d'I.F.			++
II-6 : PET. M 65 ans	A	-	-	Pas d'I.F.			++
II-7 : SAT. F 57 ans	B	-	-	-	-	-	-
II-8 : BOU. M 47 ans	B	-	-	-	-	-	-
II-9 : VAL. F 69 ans	B	+	-	-	-	-	-
II-10 : LES. M 69 ans	B + A	-	glomérulite extra- lombinaireuse	+	-	+	-
II-11 : CAR. M 66 ans	A		Amylose	Pas d'I.F.			-
II-12 : DER. M 70 ans	A		Amylose	Pas d'I.F.			+

II-15 : BLA. M 61 ans	A	-	endo. enbraneux § dépôts § endo. enbraneux	Pas d'I.F.		+ +
II-16 : KOU. M 74 ans	A	-	endo. enbraneux § dépôts § endo. enbraneux	Pas d'I.F.		+
II-17 : SOU. M 70 ans	A	-	endo. enbraneux § dépôts § endo. enbraneux	Pas d'I.F.		+
II-18 : GER. F 62 ans	A	-	endo. enbraneux § dépôts § endo. enbraneux	- +	-	+
II-19 : PAT. M 67 ans	B + A	-	endo. enbraneux § dépôts § endo. enbraneux	- +	-	-
II-20 : MIG. M	B	-	endo. enbraneux § dépôts § endo. enbraneux	- +	-	-

Tous les malades de ce groupe ont une maladie de Waldenström, à l'exception de L. BOU. (II-8) et de M. LES. (II-10), qui ont un pic IgM sérique, sans prolifération hématopoïétique.

B : Biopsie

A : Autopsie

§ : Dépôts PAS + également dans les artérioles

CRYOGLOBULINEMIES

IgG - IgM.

Données cliniques et biologiques à la date des examens histologiques rénaux

OBSERVATIONS	UREE SANGUINE g./l.	CREATININE SANGUINE mg./l.	PROTEINURIE Quantité g/24h Type	SYNDROME NEPHROTIQUE	HEMATIES URINAIRES débit/min.	PRESSION ARTERIELLE cm Hg	CRYOGLOBULINE		LATEX WAALER- ROSE	SIGNES ASSOCIES
							quantité mg/ml	chaînes légères IgM		
III-1 : HAJ. M 57 ans	0,80	15	3 non sélective	+	45.600	15 - 9	< 1	?	1/80 1/1024	Purpure Arthralgies Douleurs M.I.
III-2 : LAF. M 56 ans 1ère P.B.R.	2,15	?	2,5 ?	-	Hématurie macroscopique	16 - 9	0	?	" "	Purpure Arthralgies
2ème P.B.R.		A N U R I E	I E	+		17 - 11	> 1	?	+(Lame) -(Tube)	Purpure Arthralgies Douleurs M.I.
3ème P.B.R.	0,55	15	0,3 ?	-	23.500	14 - 8	> 1	?	-	0
III-3 + SEL. M 55 ans P.B.R.	3,4	126	2	-	15.000	19 - 11	< 1	?	1/20 1/512	Purpure
Autopsie		A N U R I E	I E	-	++++	18 - 10	Id	?	NF	
III-4 : LEP. M 42 ans	0,60	6	4 à 13 non sélective	+	545.000	18 - 11	< 1	?	-	Arthralgies
III-5 : PER. M 40 ans	0,65	14	0,75 à 4 non sélective	-	1.000	15 - 8	< 1	k +	-	Anémie hémoly- tique - Purpura Hémapathie lymphoïde
III-6 : CAS. M 60 ans	0,70	15	0,07 ?	-	88.000	15 - 8	1,6	?	1/20	Purpura LLC Arthralgies Syndr. Raynaud Splénomégalie

III-7 : GAR. F 64 ans	0,20	10	0,3 - 0,6	-	90.000	17 - 8	1	?	-	Tri symptome de Goujerot - Névrite
III-8 : DES. M 43 ans	0,30	12	0	-	1.000	11 - 7	< 1	K +	1/2000	Purpura
III-9 : DUL. F 60 ans	0,20	9	0	-	1.000	16 - 10	5	k	++ ?	8.C.E. Purpura
III-10 : HEL. M 70 ans	0,50	9	0	-	1.000	14 - 8	< 1	?	1/2000 1/20	Purpura Sjogren
III-11 : MON. F 37 ans	0,40	8	0	-	1.000	12 - 7	< 1	k	1/2000 1/20	Purpura
III-12 : CAS. F 50 ans	0,35	7	0	-	1.000	16 - 10	< 1	?	-	Multinévrite
III-13 : ROY. F 60 ans	0,40	12	0	-	1.000	12 - 6	< 1	?	1/40 -	Purpura Arthralgies Syndr. de Raynaud

CARACTÈRES TINCTORIUX ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUES DES DÉPÔTS ENDOPLASMATIQUES

	GAMMOPATHIE IGG	MALADIES DE WALDENSTROM	CRYOGLOBULINEMIES IDIOPATHIQUES IgG - IgM
Hématéine-éosine	roses vif	roses vif	roses vif
Trichrome au vert lumière	rouges	rouges ou verts	rouges ou verts
P.A.S.	jaunes	pourpres	pourpres
Réticuline de Wilder	non fibrillaires	non fibrillaires	non fibrillaires
Violet cristal	pas de métachromasie	pas de métachromasie	pas de métachromasie
Rouge Congo	roses pâles pas de biréfringence	roses pâle pas de biréfringence	roses pâle pas de biréfringence
Thioflavine T	verts	verts	verts
Hératoxyline phosphotungstique de Mallory	non colorés	non colorés	non colorés
Sérum anti-IgG	+	-	+
Sérum anti-IgM	-	+	+
Sérum anti-B ₁ C globuline	-	-	+
Sérum anti-IgA	-	-	-

Year	Population	Area	Population	Area
1970	1,000,000	100,000	1,000,000	100,000
1980	1,200,000	120,000	1,200,000	120,000
1990	1,400,000	140,000	1,400,000	140,000
2000	1,600,000	160,000	1,600,000	160,000
2010	1,800,000	180,000	1,800,000	180,000
2020	2,000,000	200,000	2,000,000	200,000
2030	2,200,000	220,000	2,200,000	220,000
2040	2,400,000	240,000	2,400,000	240,000
2050	2,600,000	260,000	2,600,000	260,000
2060	2,800,000	280,000	2,800,000	280,000
2070	3,000,000	300,000	3,000,000	300,000
2080	3,200,000	320,000	3,200,000	320,000
2090	3,400,000	340,000	3,400,000	340,000
2100	3,600,000	360,000	3,600,000	360,000

OBSERVATIONS DE

[illegible]

AVEC LESIONS GLOMERULAIRES
LA LITTERATURE)

G L O M E R U L E S				A. G L I T E
DEPOTS	ENDOMELBRANEUX	I. G	I. G	
	?	+	+	?
	+	+	+	réactif et extra-réactif
	+	Pas d'immuno- fluorescence		réactif et extra-réactif
	-	Pas d'immuno- fluorescence		-
	+	+	+	-
	-	Pas d'immuno- fluorescence		extra-réactif
	+ visibles seulement au mi- croscopie électronique	+	+	extra-réactif
	+	+	+	-
	+	Pas d'immuno- fluorescence		-

Date		Description		Amount	
1900	Jan 1	Balance		100.00	
1900	Jan 15	Received from A. B.		50.00	
1900	Feb 1	Received from C. D.		25.00	
1900	Feb 15	Received from E. F.		75.00	
1900	Mar 1	Received from G. H.		100.00	
1900	Mar 15	Received from I. J.		150.00	
1900	Apr 1	Received from K. L.		200.00	
1900	Apr 15	Received from M. N.		250.00	
1900	May 1	Received from O. P.		300.00	
1900	May 15	Received from Q. R.		350.00	
1900	Jun 1	Received from S. T.		400.00	
1900	Jun 15	Received from U. V.		450.00	
1900	Jul 1	Received from W. X.		500.00	
1900	Jul 15	Received from Y. Z.		550.00	
1900	Aug 1	Received from A. B.		600.00	
1900	Aug 15	Received from C. D.		650.00	
1900	Sep 1	Received from E. F.		700.00	
1900	Sep 15	Received from G. H.		750.00	
1900	Oct 1	Received from I. J.		800.00	
1900	Oct 15	Received from K. L.		850.00	
1900	Nov 1	Received from M. N.		900.00	
1900	Nov 15	Received from O. P.		950.00	
1900	Dec 1	Received from Q. R.		1000.00	
1900	Dec 15	Received from S. T.		1050.00	
1900	Dec 31	Balance		1100.00	

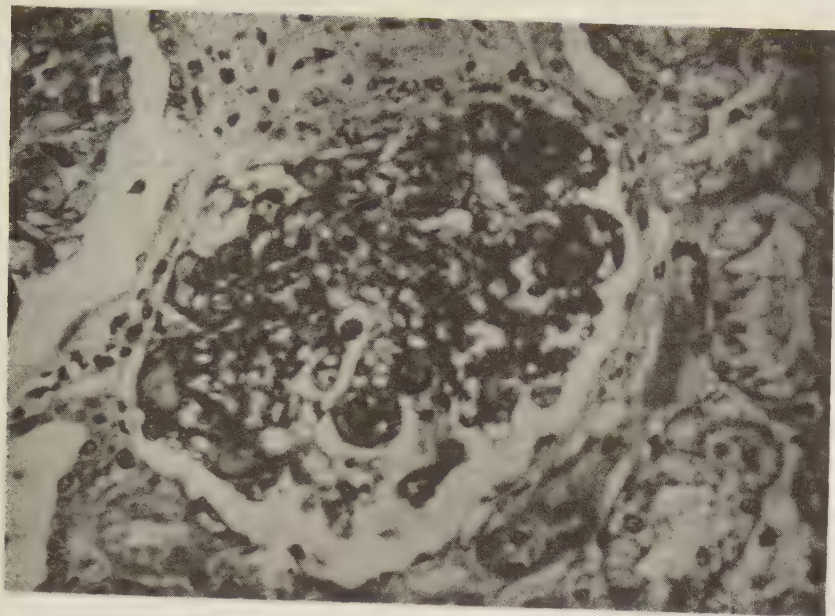


Fig. n° 1
Prolifération endocapillaire
diffuse et volumineux dépôts
endomembraneux.
Trichrome au vert lumière
x 250



Fig. n° 2
Sérum anti IgG. x250

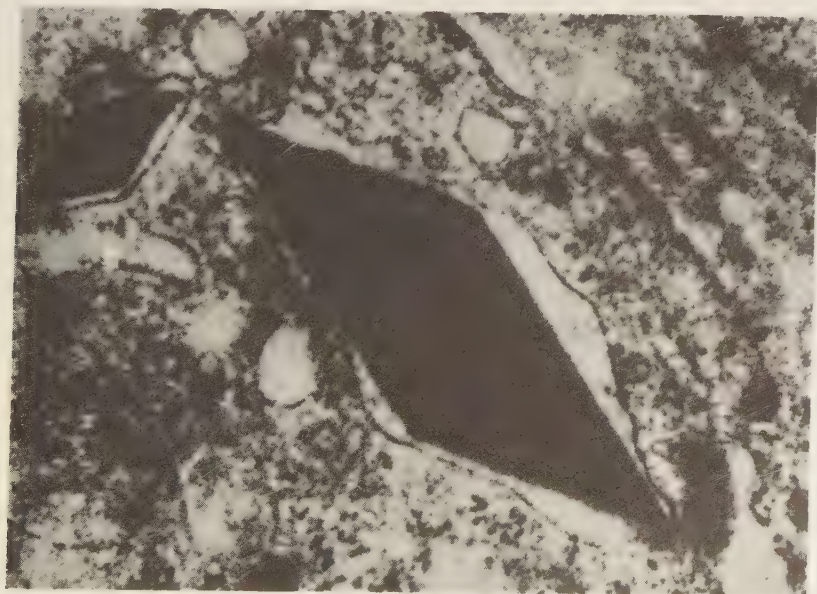


Fig. n° 4
Microscopie electronique.
Cristaux dans le cytoplasme
endothélial.

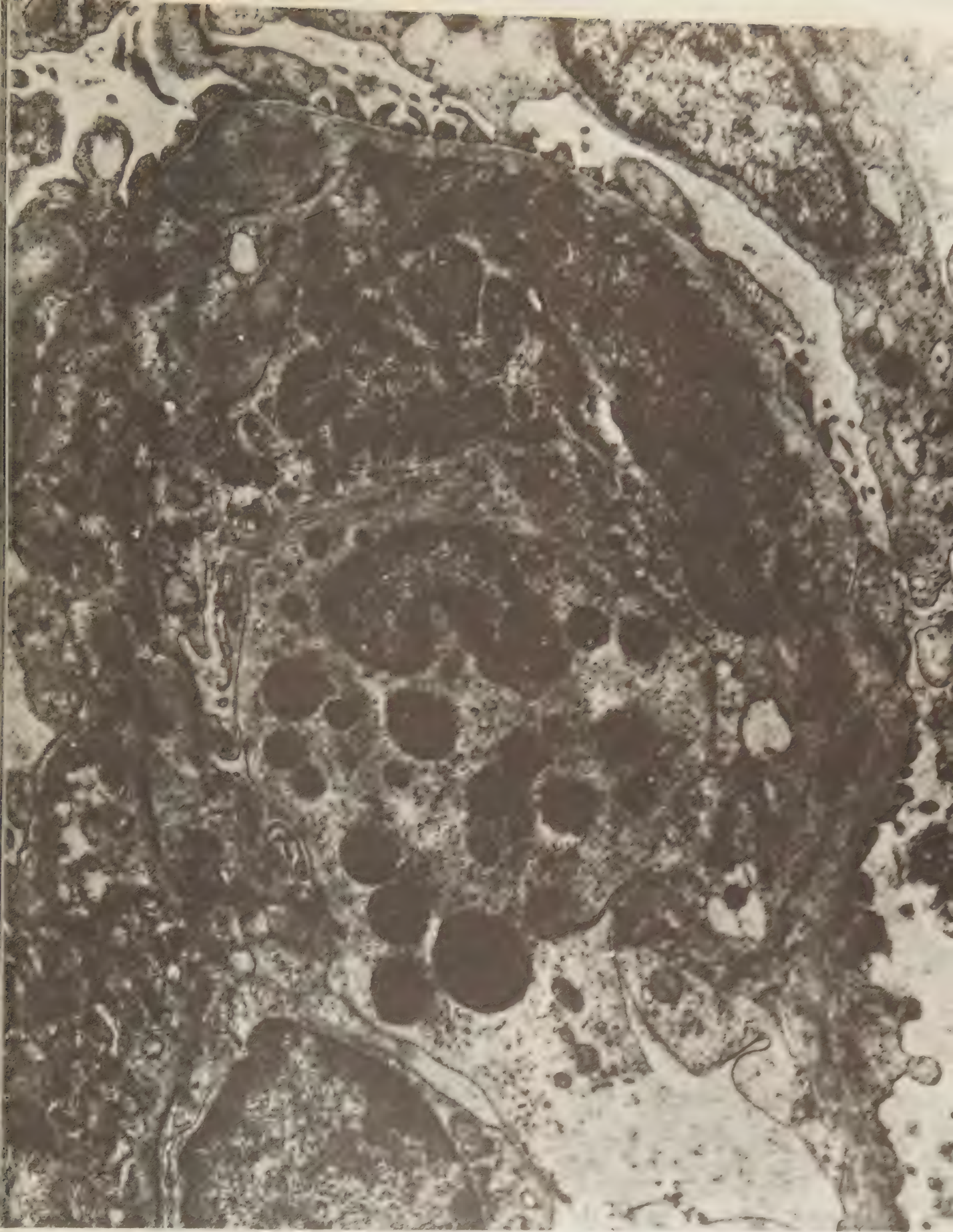


Fig. N° 3 - Mme BOU. Gammapathie IgG non myélomateuse. (Obs. 1-7)
Microscopie électronique : aspect des dépôts intermembranodendréniaux.

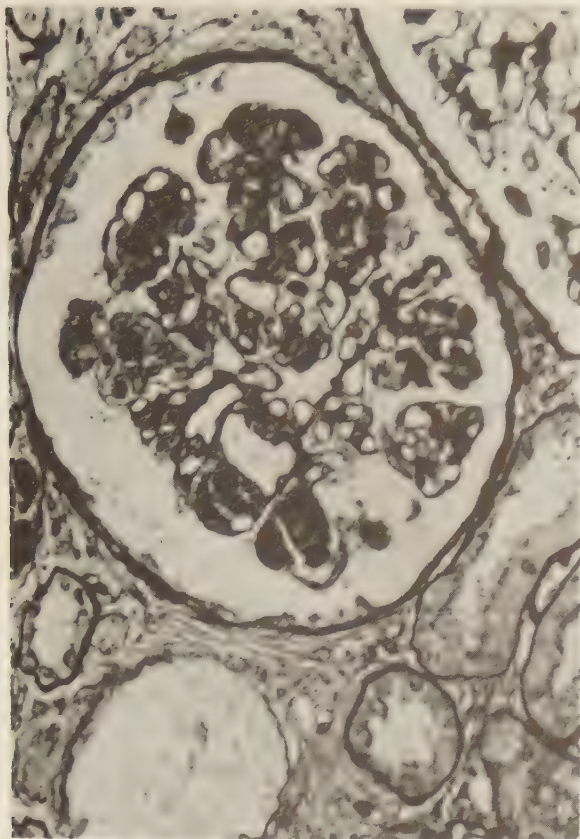


Fig. n° 5
P.A.S. x 250
Volumineux dépôts endomembraneux.

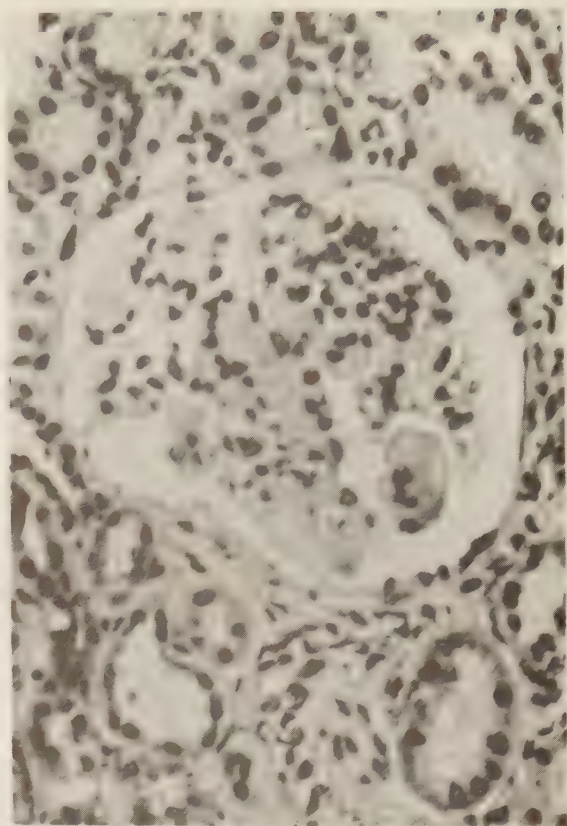


Fig. n° 6
Rouge Congo x 250
Volumineux dépôts endomembraneux.



Fig. n° 7
Thioflavine T x 250
Examen en lumière U.V.
Volumineux dépôts endomembraneux.



Fig. n° 8
Thioflavine T x 250

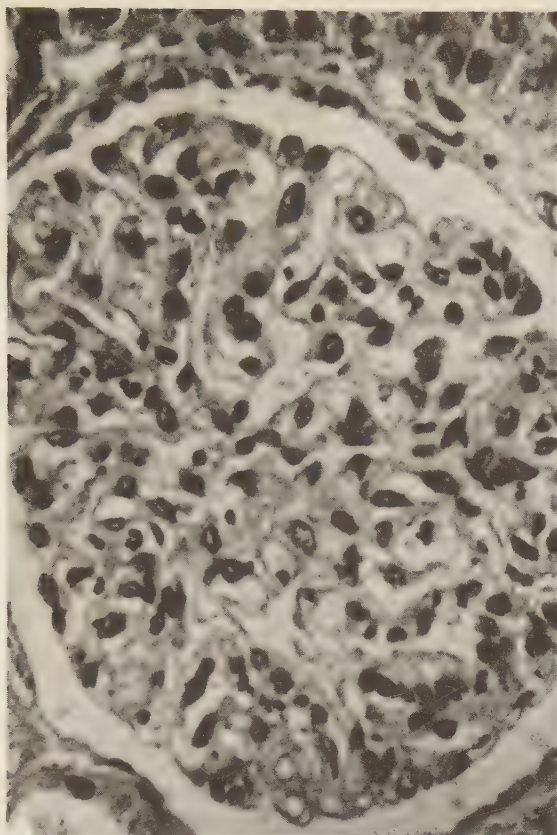


Fig. n° 9
Hématéine-éosine. 1ère biopsie
Prolifération endocapillaire diffuse
et infiltration du glomérule par des
polynucléaires.

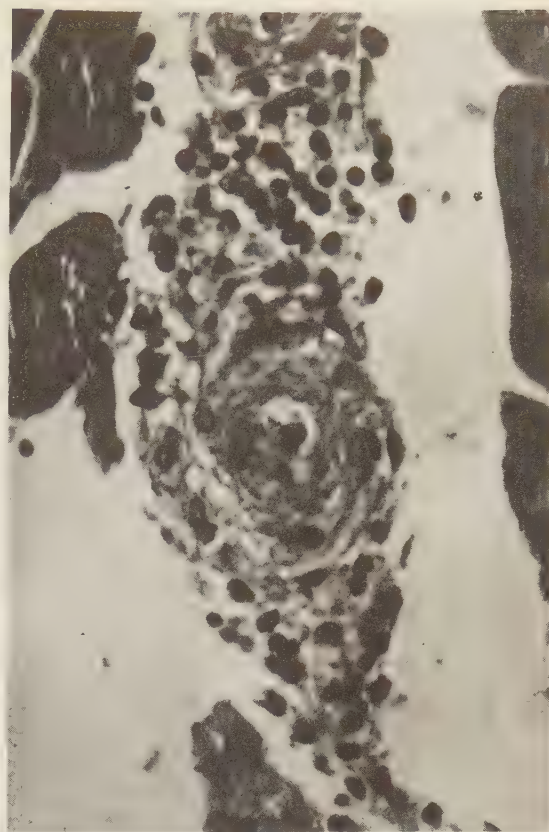


Fig. n° 10
Angéite musculaire.



Fig. n°11
Sérum anti IgM
(2ème biopsie)



Fig. n°12
Serum anti IgG
(2ème biopsie)



Fig. n° 13
Tricarone x 400
Volumineux dépôts endocapillaires
Prolifération endocapillaire villosité
Infiltration du glomérule par des polymorphonucléaires.

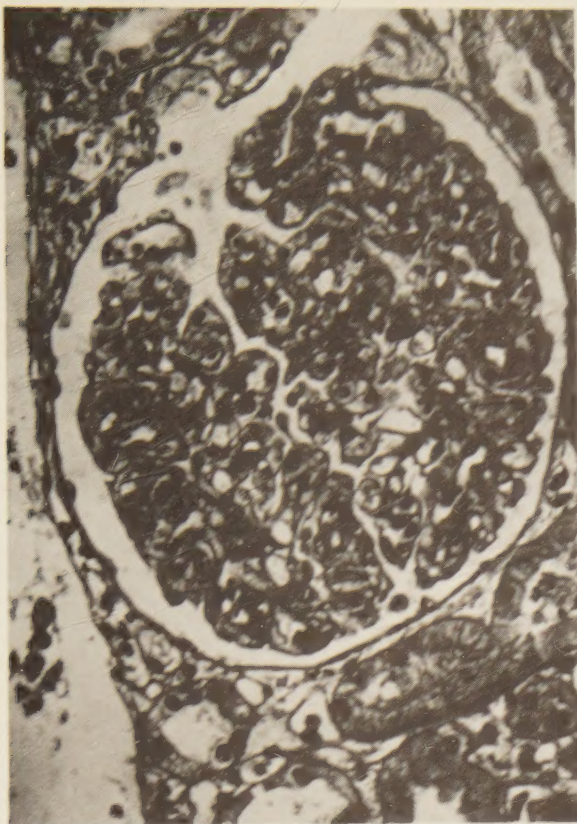


Fig. n° 14
Hémateine éosine. x 250
Prolifération endocapillaire diffuse.



Fig. n° 15
Sérum anti IgM

Monsieur LEP. Cryoglobulinémie IgG-IgM (Obs. III-4)



Fig. n° 16
Sérum anti IgG

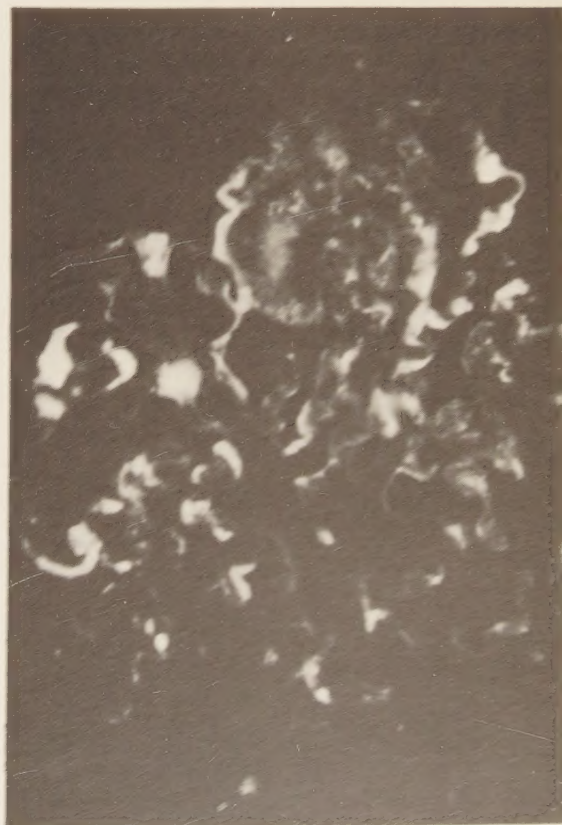


Fig. n° 17
Sérum anti IgM

